

München, 1960.

Über Veränderungen der Kreatin-Kreatinin
und Phosphatausscheidung
im Verlauf der kindlichen Entwicklung

von

KARLHEINZ KATHAN

Aus der Kinder-Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. G. W e b e r

ÜBER VERÄNDERUNGEN DER KREATIN - KREATININ - UND
PHOSPHATAUSSCHIEDUNG IM VERLAUF DER KINDLICHEN
ENTWICKLUNG

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
K a r l h e i n z K a t h a n
aus Tuttlingen (Wttbg.)

1 9 6 0

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr.Th.HELLBRÜGGE

Correferent: Professor Dr.G.WEBER

Dekan: Professor Dr.H.SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 15. März 1960

INHALTSVERZEICHNIS.

	Seite
Einleitung	1
Zur Physiologie von Kreatin und Kreatinin	2
Besonderheiten des Kreatin- und Krea- tininstoffwechsels im Kindesalter	7
Zur Physiologie der Phosphate	17
Besonderheiten des Phosphatstoffwechsels im Kindesalter	23
Tagesperiodische Veränderungen in der Literatur	25
a) Tagesperiodische Veränderungen von Kreatin und Kreatinin	25
b) Tagesperiodische Veränderungen von Phosphaten	29
Eigene Untersuchungen:	
a) Untersuchungsgut	34
b) Methodik	37
c) Ausscheidung von Kreatin, Kreatinin und Phosphaten bei den verschiedenen Alters- stufen	42
d) Tagesperiodische Veränderungen:	
aa) Kreatin	62
bb) Kreatinin	68
cc) Phosphor-Gesamtausscheidung	75
dd) Phosphor-Konzentration	83
ee) Signifikanzprüfung der Maxima und Mi- nima der Gesamtausscheidung von Kreatin, Kreatinin und Phosphaten sowie der Phos- phatkonzentration innerhalb 24 Stunden	88

ff) Untersuchungen über Tages- und Nacht- ausscheidung von Kreatin, Kreatinin und Phosphaten sowie der Phosphatkonzen- tration	91
Zusammenfassung	99
Literaturverzeichnis	100
Nachwort	107
Lebenslauf	108



EINLEITUNG.

Der Wasserhaushalt und die mit ihm parallel verlaufende Ausscheidung von Kreatin, Kreatinin und Phosphaten ist bei Erwachsenen seit langem schon untersucht worden. Er hat sich als ziemlich konstant erwiesen, während die Ausscheidung dieser drei Stoffe sich von verschiedenen Bedingungen abhängig zeigte.

Auch bei Säuglingen und Kleinkindern wurden Untersuchungen über den Kreatin-, Kreatinin- und Phosphathaushalt angestellt, die jedoch nur einige bestimmte Altersstufen zum Ziele hatten.

Da die labile Stoffwechsellage des Säuglings durch Umweltseinflüsse beeinträchtigt wird, soll die Aufgabe dieser Arbeit sein, die Ausscheidung von Kreatin, Kreatinin und Phosphaten bei Säuglingen und Kleinkindern unter gleichen Bedingungen zu untersuchen. Ferner werden die wichtigsten Befunde der Literatur über die Ausscheidung dieser Stoffe zusammengestellt und darüber hinaus die Angaben im Schrifttum über tagesperiodische Veränderungen dieser Stoffe gesammelt und durch eigene Untersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern ergänzt.

ZUR PHYSIOLOGIE VON KREATININ UND KREATIN.

Um die Kreatinin- bzw. Kreatinausscheidung bei Säuglingen besser verstehen zu können, sei zunächst ein kurzer Überblick über die Literaturangaben über Ursprung und Stoffwechsel von Kreatinin und Kreatin zusammengestellt.

In der Niere wird Guanidoessigsäure aus Arginin und Glykokoll synthetisiert (COHEN, FRAZIER and GORDON (18) u.a.). Die Guanidoessigsäure wird zur Leber transportiert, dort methyliert, um Kreatin (Methylguanidoessigsäure) zu bilden, wobei der Methylrest vom Methionin abgespalten wird. Das Kreatin wird zum Muskel und Gewebe gebracht, wo es als Phosphorkreatin mit Adenosindiphosphorsäure in einem Gleichgewicht steht, das nach Bedarf nach der einen oder anderen Seite verschoben werden kann. Das folgende Schema nach BROCK (12) mag dies veranschaulichen:

Phosphorkreatin + Adenosindiphosphorsäure $\rightleftharpoons$

Adenosintriphosphorsäure + Kreatin

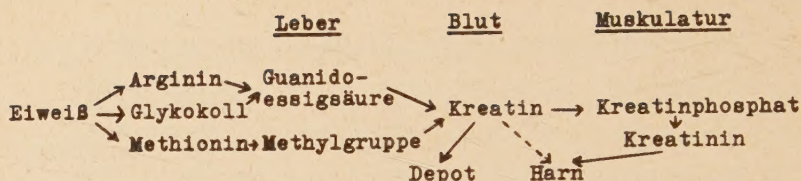
Adenosintriphosphorsäure stellt den Energielieferanten und Phosphorkreatin den Energiespeicher dar. Dieser Verlauf wurde verfolgt durch Untersuchungen, z.T. mit Hilfe von radioaktiven Verbindungen von BLOCH und SCHOENHEIMER (6), BORSOOK und DUBUOFF (8) und JORDE (40).

MENNE (53) machte für die Kreatinsynthese noch ein besonderes kreatinaufbauendes Ferment des Muskels verantwortlich. DEARD und BARNES (19), die in Tierversuchen nach Fütterung von Aminosäuren eine Vermehrung des Kreatingehaltes in der Muskulatur beobachteten, waren hingegen der Ansicht, daß diese Aminosäuren mehr einen Reiz auf eine kreatinbildende Funktion ausübten als daß sie sich direkt in Kreatin umwandelten.

Das Kreatin stellt nicht nur einen wichtigen Stoff im Stoffwechsel des Muskels dar; es ist außerdem wahrscheinlich beteiligt am Zustandekommen und Ablauf der zur Muskelkontraktion führenden chemischen und kolloid-chemischen Vorgänge. KLEINSCHMIDT (43) fand, daß der Gehalt eines Muskels an Kreatin abhängig ist von der Masse der aktiven quergestreiften Muskulatur.

Die Frage nach einer zentralen oder hormonalen Steuerung des Kreatinstoffwechsels ist noch nicht ganz geklärt. Tatsache scheint jedenfalls zu sein, daß er in engster Abhängigkeit vom Wachstum und der Entwicklung steht. Der Erwachsene hat keine oder fast keine endogene Kreatinurie und verwendet exogen zugeführtes Kreatin quantitativ im Stoffwechselgeschehen. Die Speicherung von Kreatin hat CHAUNTIN (16) in Dauerversuchen am Menschen gezeigt. Erst nach sehr großen Dosen läßt sich eine Kreatinurie erzwingen. Das Kind dagegen hat vor der Pubertät eine endogene Kreatinurie und scheidet selbst kleine Mengen von exogen zugeführtem Kreatin sofort wieder aus. FASOLD (22) zeigte bei zwei Fällen von Pubertas praecox, daß das Ende der infantilen exogenen Kreatinurie mit dem Einsetzen der Keimdrüsentätigkeit verbunden ist. Dies deutet darauf hin, daß mit Beendigung des Wachstums, also zur Zeit der Geschlechtsreife, die Kreatinausscheidung eingestellt wird.

PETERS und VAN SLYKE (64) haben den Kreatin-Kreatininstoffwechsel in folgendem Schema aufgezeichnet:



Zur Erklärung dieses Schemas sei noch erwähnt, daß das im Kreatinphosphat vorhandene Phosphat zum Teil aus der Rückverwandlung von Adenosintriphosphorsäure zu Adenosindiphosphorsäure frei wird. Zum andern Teil wird es aber aus Phosphorbrenztraubensäure abgespalten, wobei dann Brenztraubensäure in Milchsäure umgewandelt wird. Dieses Phosphat stammt letztlich also ebenfalls aus der Adenosintriphosphorsäure, da Phosphorbrenztraubensäure ein Produkt im Abbau der Adenosintriphosphorsäure zur Milchsäure ist.

Wie bereits angeführt, wird Kreatin normalerweise vom gesunden männlichen Erwachsenen überhaupt nicht, von der Frau dagegen nur in geringer Menge ausgeschieden, während man, wie später gezeigt wird, beim Kind von einer "physiologischen Kreatinurie" zu sprechen pflegt. Beim Erwachsenen wird das bei jeder Muskelkontraktion aus Phosphorkreatin freiwerdende Kreatin sofort wieder in dieses umgesetzt. Kreatinin dagegen wird immer ausgeschieden, es ist als harnpflichtiges Abfallprodukt des Körpers zu betrachten (BORSOOK und DUBUOFF 8). Beim Menschen wird es hauptsächlich durch Glomerulusfiltration der Niere ausgeschieden. Kreatin erscheint ebenfalls im Glomerulusfiltrat, es wird aber von den Tubuli wieder vollständig resorbiert, bis die Konzentration des Kreatins im Plasma 0,57 mg pro 100 ccm überschreitet. Erst in höherer Konzentration erfolgt

eine Kreatinurie. (TIERNEY und PETERS (89) und ZIERLER (95). Die Kreatininausscheidung dagegen hat keinen Schwellenwert, da im Gegensatz zum Kreatin keine Rückresorption in den Tubuli stattfindet (TIERNEY und PETERS (89) und SCHWENK u.a.(73).

Im Blut findet sich ein Kreatinspiegel von 3,5 mg% und ein Kreatininspiegel von 1,2 mg%, also weniger als Kreatin. Der Kreatinkoeffizient (Tagesmenge des ausgeschiedenen Kreatinins in mg pro kg Körpergewicht) beträgt beim Mann 24,0 und bei der Frau 18,0. Trotz der Abstammung des Kreatinins vom Eiweiß ist dieser Kreatinkoeffizient nach FOLIN (25) bei eiweißreicher Kost nicht höher als bei einer Kost mit einem Eiweißminimum.

Daß die Kreatinurie nicht nur von theoretischer, sondern auch von praktischer diagnostischer Bedeutung sein kann, zeigt z.B. das Auftreten von Kreatin im Harn bei lokaler oder generalisierter Schädigung der Atmungskettenphosphorylierung oder bei ihrer intermittierten Insuffizienz im Körper (Vitamin B₁-Mangel, Hyperthyreose etc.). Ist diese Atmung nicht genügend, so greift die Zelle auf die Reservesubstanzen Glykogen und Phosphorkreatin zurück. Freies Kreatin wird dann abgespalten, die Konzentration im Plasma steigt an und Kreatin wird auf dem Blutwege durch die Niere ausgeschieden (Thannhauser (88). Diese Tatsache wird später bei der Erklärung der "physiologischen Kreatinurie" der Kinder näher erläutert werden. Weiterhin ist eine Kreatinurie bei den verschiedensten Muskelerkrankungen wie Dystrophia musculorum progressiva Erb, Amyotonia congenita etc. bekannt. Hier ist in der er-

krankten Muskelfaser die bereits erwähnte Resynthese
Kreatin zu Phosphorkreatin gestört, wodurch es dann zur
Kreatinausscheidung kommt.

BESONDERHEITEN DES KREATININ- UND KREATINSTOFFWECHSELS
IM KINDESALTER.

Die Kreatinurie bei Säuglingen und Kindern wurde zu Anfang unseres Jahrhunderts bekannt; 1907 berichteten AMBERG und MORRILL (2) darüber. Später, zwischen 1907 und 1912, wurde sie noch von verschiedenen Autoren wie SEDGWICK (74), ROSE (68), FOLIN und DENIS (26) u.a. beschrieben. Seitdem spricht man von einer "physiologischen Kreatinurie" und weil diese Substanz so regelmäßig im Harn gesunder Säuglinge und Kinder vorkam, wurde sie gewöhnlich als normales harnpflichtiges Stoffwechselprodukt betrachtet.

Die Kreatinkonzentration des fetalen und des mütterlichen Blutes ist zur Zeit der Geburt nahezu gleich, vielleicht weil Kreatin wie Kreatinin die Plazentarschranke passieren können. Nach der Geburt bleibt der Kreatininspiegel im Blute des Neugeborenen kurze Zeit auf der Höhe des Erwachsenenwertes, während der des Kreatins geringfügig höher steigt (SMITH (79), SEDGWICK und ZIEGLER (75)). Letzteres wird wahrscheinlich Ausdruck der zeitweilig verminderten Nierenfunktion sein, die ja im Gegensatz zu anderen Organen (Lunge, Herz) nur schrittweise sich an die Tatsache des jetzt selbstständigen Organismus angleicht.

Die Zahlenangaben über die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin in der Literatur schwanken. OHM (60) fand bei 5 ausgetragenen Säuglingen im Alter von 6-15 Monaten eine Ausscheidung innerhalb 24 Stunden von durchschnittlich 15,5 mg/kg Körpergewicht Kreatinin und 3,6 mg/kg Kreatin. Die von dem Autor untersuchten Frühgeborenen zeigten eine außerordentlich geringe

oder fehlende Kreatinausscheidung. Erst im 4. Lebensmonat bzw. beim Erreichen eines Gewichtes von 2500 g nahm diese zu. Bei PAFFRATH und OHM (62) betrug die Kreatinausscheidung bei Frühgeborenen im Alter von 4-7 Monaten im Vergleich zur Gesamtkreatininmenge (ausgeschiedenes Kreatinin und Kreatin) im Durchschnitt 10 %; sie blieb also ebenfalls hinter der Ausscheidung gleichaltriger ausgetragener Säuglinge zurück. Bei mit Kuhmilch ernährten Säuglingen fanden CATHERWOOD und STEARNS (15) einen Kreatinkoeffizienten (mg/kg Körpergewicht) von 10,5; MARPLES und LEWINE (48) einen von 12,0 und ROUGICHITCH (69) einen Wert von 17,0. Bei diesen Flaschenmilchkindern betrug die Kreatinausscheidung fast die Hälfte des Gesamtkreatinins. Bei älteren Säuglingen lag nach FOLIN und DENIS (26) der Kreatinkoeffizient zwischen 3,5 und 5,5.

Die Kreatininausscheidung ist nach vielen Autoren ziemlich konstant (MILHORAT (55) u.a.). Nach AMBERG und MORRILL (2) betrug der Kreatininkoeffizient bei Neugeborenen 5,5 bis 9,9; nach CATHERWOOD und STEARNS (15) 10,0. Bei älteren Säuglingen lagen die Werte nach MARPLES und LEWINE (48) bei 13,2. Frühgeborene hatten nach diesen Autoren Werte, die ihrem Geburtsgewicht entsprachen. Für die spätere Kindheit ermittelte KLEIN-SCHMIDT (43) einen Durchschnittswert von 15,8. Dieser Anstieg der Ausscheidung mit zunehmendem Alter läßt sich durch die zunehmende Muskelmasse erklären, wenn man sich vor Augen führt, daß Kreatinin ja ein Endprodukt im Muskelstoffwechsel darstellt.

Um die vielen Beobachtungen über Kreatin- und

Kreatininausscheidung, die manchmal auf falschen Ausgangspunkten (Zeiteinteilung, ungenaue Methoden) beruhten, zusammenzufassen, untersuchten CLARK und Mitarbeiter (17) mehr als 800 Harnproben von gesunden Kindern im Alter von 3 bis 18 Jahren auf Kreatin und Kreatinin. Sie kamen zu folgenden Ergebnissen: Kreatinin steigt von 0,36 g in 24 Stunden auf 1,58 g bei 17 Jahren an, wobei Knaben ab 12 Jahren weit höhere Werte in ihrer Ausscheidung hatten als Mädchen in entsprechenden Alter. Der Kreatininkoeffizient bleibt bei Mädchen im Tag um 21 ± 1 und steigt bei Knaben auf 25 ± 1 . Dies bekräftigt wiederum die Auffassung, daß die Kreatininausscheidung in Relation mit der Muskelmasse steht.

Die Kreatinausscheidung war nach CLARK (17) im Alter von 3 Jahren größer als die des Kreatinins und sank dann allmählich ab bis zu ungefähr $1/10$ der Kreatininausscheidung bei 18 Jährigen. Weiterhin beobachtete er, daß bei den einzelnen Kindern große Unterschiede in der Kreatinausscheidung zu bemerken waren, so daß es gegebenenfalls unmöglich war, zu entscheiden, ob diese Ausscheidung pathologisch war oder nicht.

CATHERWOOD und STEARNS (15) fanden als Ergebnis von 424 dreitägigen Versuchen an 52 gesunden, 2 Wochen bis 1 Jahr alten Kindern und von 73 eintägigen Versuchen an 23 Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenswoche ebenfalls eine Abhängigkeit der Kreatininausscheidung von der Masse der Muskulatur, wie sie sich aus der von CAMERER (13) errechneten Beziehung zwischen Körpergewicht, Körperlänge und Alter ergab (Muskelmasse nach CAMERER (13) beim Säugling ca. 23 %,

beim Erwachsenen ca. 43 %). Die Tatsache, daß Kinder, die von ihrem 10. bis 14. Lebenstag an mit einer künstlich mit Eiweiß angereicherten Milch längere Zeit hindurch bis zur Verdreifachung ihres Geburtsgewichtes ernährt wurden, von der 5. Woche an 12,5 mg/kg KGW statt 9,8 mg/kg KGW ausschieden, führten CATHERWOOD und STEARNS (15) darauf zurück, daß bei diesen Kindern die Muskulatur schneller zugenommen zu haben schien als bei Brustkindern.

Während bei diesen Versuchen Kreatinin ziemlich gleichmäßig ausgeschieden wurde, schwankten die Werte für Kreatin viel stärker; es fehlte aber nie. Im Gegensatz zu den Ergebnissen CLARKs (17) war bei den Untersuchungen von CATHERWOOD und STEARNS (15) die Menge des Kreatins etwas geringer als die des Kreatinins oder wenigstens gleich groß; nur bei 4 Kindern und nur in der allerersten Lebenszeit war sie größer und selbst bei diesen Kindern nicht mehr nach 20 Wochen. Weiterhin beobachteten diese Autoren, daß die mit der Milch aufgenommene Kreatinmenge in keiner Beziehung stand mit irgend einer Phase des Eiweißstoffwechsels. Dieses Ergebnis stand im Gegensatz zu den vielen anderen Befunden der Literatur.

Die sich in Menge der Ausscheidung widersprechenden Berichte führen zu einer Frage, die auch heute noch nicht vollständig geklärt scheint: die Frage nach der Ursache der kindlichen Kreatinurie.

Um die Abhängigkeit der Kreatinurie von der Nahrung zu analysieren, teilte KLEINSCHMIDT (43) seine Versuche an 7 muskelgesunden Kindern zwischen 2 und 12 Jahren in 3 Perioden ein. In der ersten Periode gab

er ihnen eine tierisch-eiweißfreie Diät und konnte dadurch bei 5 Kindern die Kreatinurie so weit herabdrücken, daß praktisch kein Kreatin mehr durch die Niere ausgeschieden wurde. In der zweiten Periode führte er eine Glykokollbelastung durch, was bei 4 Kindern eine eindeutige Mehrausscheidung an Kreatin herbeiführte. In der dritten Periode führte er bei gleichbleibender Glykokollmenge und Ernährung zusätzlich Kreatin zu, um die Retention des exogen zugeführten Kreatins festzustellen. Daraufhin setzte eine beträchtliche Steigerung der Kreatinausscheidung ein.

Auch andere Autoren haben die Abhängigkeit der Kreatinausscheidung von der Nahrung gezeigt. GAMBLE und GOLDSCHMIDT (29) und MARPLES (47) sahen die Kreatinurie sich mit der Zufuhr von Nahrungsstickstoff ändern. Frühgeborene, die eine geringere Eiweißnahrung erhielten als wie sie die Frauenmilch darstellt, schieden nach MARPLES (47) fast kein Kreatin aus. WRIGHT (94) führte dies auf eine ungenügende Speicherung in der Muskulatur zurück. Auch die Kreatininausscheidung war nach MARPLES (47) beim Frühgeborenen niedriger als beim Normalgeborenen. Auch PAFFRATH und OHM (62) beobachteten die niedrige Kreatinausscheidung der Frühgeborenen; sie führten dies mit ECKSTEIN (20) auf die relative Bewegungsarmut der Frühgeborenen zurück.

TERROINE (86/87) untersuchte die Kreatinausscheidung bei Steigerung des endogenen und exogenen Eiweißumsatzes. Die Steigerung des endogenen Eiweiß-

umsatzes verstärkte bei Jugendlichen bei gleichzeitiger genügend starker Säuerung des Körpers die N-Ausscheidung und rief eine Kreatinurie hervor. Diese war zuvor geschwunden, nachdem die N-Ausscheidung auf die der Abnutzungsquote des Eiweißumsatzes herabgedrückt worden war. Auch bei Versuchen von BOY und PARISSET (10) an Tieren stiegen Gesamtstickstoff- und Kreatinausscheidung ungefähr im gleichen Verhältnis bis zum praemortalen Stickstoffanstieg an. Bei Steigerung des exogenen Eiweißumsatzes war die Kreatinurie um so stärker, je größer der exogene Umsatz war, wobei die eigentliche Zusammensetzung der Nahrungsproteine an sich nicht die Ursache der Kreatinurie darstellte.

Läßt man die Nahrung als Kreatinquelle außer Betracht, so könnte man die Ursachen der geringen Kreatinurie der Frühgeborenen irgendwo im Ablauf der Kreatinsynthese suchen. Das Frühgeborene könnte z.B. eine mangelnde Fähigkeit besitzen, Kreatin überhaupt zu synthetisieren, sei es, weil es schon die Guanidoessigsäure nicht aufbauen oder methylieren kann oder weil die Aminosäuren als Vorläufer des Kreatins überhaupt fehlen. Genauere Untersuchungen sind meines Wissens noch nicht angestellt worden. FASOLD und LOESCHKE (23) bewiesen, daß die Unfähigkeit des Kindes zur endogenen Kreatinverwertung nicht auf mangelnder Phosphorbildung beruht. Denkbar wäre aber auch, daß Frühgeborene eine relativ

größere Fähigkeit zur Speicherung oder zur Ausnützung von Kreatin haben. Weiterhin wäre es möglich, daß Frühgeborene eine höhere Nierenschwelle für Kreatin besitzen. Dies ist allerdings wenig wahrscheinlich, weil sie dann einen höheren Kreatinspiegel im Serum haben müßten, wie er tatsächlich ist. COHEN, FRAZIER und GORDON (18) stellten über diese 3 Punkte Versuche an und sahen, daß das Frühgeborene tatsächlich eine größere Fähigkeit besitzt, Kreatin zu speichern oder auszunützen, was vielleicht noch durch eine verminderte Glomerulusfiltration von Kreatin als Ausdruck der schon länger bekannten zeitweilig verminderten Nierenfunktion verstärkt wird.

Neben der Nahrung scheinen, wie bereits angeführt, auch die Sexualhormone einen Einfluß auf den Kreatin- und Kreatininstoffwechsel und -ausscheidung zu haben, wobei es möglich ist, daß die Kreatinausscheidung von verschiedeneren Mechanismen kontrolliert wird als die Kreatininausscheidung. GENTILI (31) gab 6 Kindern beiderlei Geschlechts 4 Tage lang 10 mg Testosteron bzw. 1 mg Follikulin subcutan. Es zeigte sich im allgemeinen ein relativ hoher Kreatininkoeffizient mit Schwankungen zwischen 14,0 und 57,0 bei einem Mittelwert von ca. 25,0. Beide Geschlechtshormone übten eine hemmende Wirkung auf die "physiologische Kreatinurie" aus, wobei die Wirkung sofort, aber nur mit flüchtiger Dauer auftrat, nicht geschlechtsgebunden war und wahrscheinlich auf direktem Wege zustandekam. FASOLD (22) erbrachte an zwei

Fällen von Pubertas praecox einen weiteren Beweis dafür, daß das Ende der infantilen exogenen Kreatinurie an das Einsetzen der Keimdrüsentätigkeit gebunden ist. Bei dem einen Fall, einem 8 jährigen Mädchen mit Menstruation, wurde das zugeführte Kreatin wie beim Erwachsenen im Stoffwechsel verbraucht. Der zweite Fall, ein 5 jähriger Knabe, dessen Testes infantil geblieben waren, zeigte die dem kindlichen Organismus eigentümliche Unfähigkeit, Kreatin abzubauen zu können. Dagegen beobachtete SCHARFF (70) bei einem Fall von Pubertas praecox, daß parenterale und enterale Gaben von Kreatin quantitativ wieder ausgeschieden wurde; der Organismus reagierte also trotz Geschlechtsreife und trotz vorhandener Sexualhormone wie der eines Kindes vor der Pubertät. READ (66) beschrieb einen Fall von Eunuchoidismus, bei dem Kreatinurie auftrat, was zu der schon bekannten Ausscheidung paßt, die mit dem Erlöschen der Geschlechtshormone auftritt.

Bei CLARKs (17) Versuchen trat mit der Pubertät kein plötzlicher Abfall in der Kreatinausscheidung ein, was unter Umständen damit gedeutet werden kann, daß nicht nur eine Ursache für die Kreatinausscheidung verantwortlich ist. Nach dem Alter von 12 Jahren zeigte z.B. manchmal ein Kind das sog. "adult picture", d.h. ein fast völliges Fehlen von Kreatin, während andererseits andere Kinder hohe Werte bis zum 18. Lebensjahr beibehielten. Auf die Geschlechter verteilt, zeigten sich bei ihm keine Un-

terschiede in der Kreatinausscheidung bis 12-14 Jahre; dann aber hatten die Knaben höhere Werte.

Neben den Sexualhormonen haben auch andere Hormone eine gewisse Bedeutung. KEPLER und BOOTHBY (42) beschrieben eine Kreatinurie bei Hyperthyreoidismus. Dagegen glaubten PALLADIN und SSAWRON (63) an keine Beziehung zwischen Schilddrüsenfunktion und Kreatinausscheidung. BEUMER (5) konnte die Thyreoidinkreatinurie durch Gaben von Dijodthyrosin, Fluorthyrosin und Vitaminen unterdrücken. Er erklärte diesen Effekt durch Hebung der Glykogenablagerung bei gleichzeitiger Steigerung des Speicherungsvermögens der Muskulatur für Kreatin. Nach ihm ist die fehlende oder geringe Kreatintoleranz der Säuglinge und Kinder bedingt durch die Begrenzung der Glykogenspeicher. Allerdings ist dann nicht einzusehen, warum bei Frühgeborenen, also bei nicht ausgereiften Organismen, ein physiologisches Speicherungsvermögen wie beim Erwachsenen vorhanden sein sollte.

Einen weiteren Faktor, der Einfluß auf den Kreatinstoffwechsel besitzt, fand HOTTINGER (39). Ihm gelang es, die "physiologische Kreatinurie" der Säuglinge und Kinder durch Zufuhr von Vitamin E zu unterdrücken. Vitamin E beeinflusst als Tocopherylphosphat die Adenosintriphosphatase, die bei Muskelkontraktionen Adenosintriphosphorsäure spaltet. Nach HENNING (36) wirkt Vitamin E auf die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens nur bei Vorhandensein aktiver Keimdrüsenhormone kataly-

sierend ein; damit wäre wieder die Verbindung zu den Keimdrüsen hergestellt. Andere Autoren, wie SCHWENK und Mitarbeiter (73), führten die kindliche Kreatinurie auf eine direkte hormonelle Tätigkeit der Adenohypophyse zurück, während BÖNI und JUNG (7) an ein Hypophysenwachstumshormon dachten. ROUGICHITCH (69) glaubte die Ursache der stärkeren Kreatinausscheidung im Kindesalter in der hohen Wasserzufuhr zu sehen, die das Kreatin gewissermaßen "auswäscht". Daneben dachte er auch an die Gegenwart exogenen Kreatins in der Kuhmilch und an die Unfähigkeit des jungen Organismus, das Kreatin zu verwerten.

Wie aus diesen zahlreichen Versuchen hervorgeht, ist die Ursache der Kreatinurie beim Säugling und Kind noch nicht vollständig geklärt. Es ist deshalb auch nicht sicher, ob sie überhaupt das Produkt eines normalen physiologischen Prozesses ist. Sie könnte z.B. von einem diätetischen Mangelzustand herrühren, so daß der Ausdruck der "physiologischen Kreatinurie" fehl am Platze wäre.

Eines kann zum Schluß dieser Ausführungen gesagt werden: Zwar ist die Ursache der Kreatinurie noch nicht vollständig bekannt, sicherlich wirken aber verschiedene Faktoren auf sie ein. Aussagen über einen Mangelzustand eines Vitamins oder eines Hormons stellen deshalb sicherlich nur Teillösungen des Problems dar.

ZUR PHYSIOLOGIE DER PHOSPHATE.

Beinahe alle verwertbaren Phosphate der Nahrung liegen als Orthophosphat vor. Die Meta-, Pyro- und Polyphosphate spielen daneben keine besondere Rolle. Im allgemeinen erfolgt die Resorption des Phosphats im Darm dann, wenn aus den organischen Phosphorverbindungen das gut lösliche anorganische Orthophosphat mit Hilfe einer Phosphatase abgespalten und außerdem die Reaktion im Darmlumen wieder alkalisch geworden ist. Im Körper existiert dann der Phosphor in vielen organischen und anorganischen Verbindungen. Über die Notwendigkeit einer Zufuhr von organischen Phosphatverbindungen bestehen keine exakten Versuchsserien, wie überhaupt der Bilanzstoffwechsel des Phosphors im Ganzen sehr schwer zu überblicken ist, eben weil der Phosphor für so viele verschiedenartige Zwecke Verwendung findet (Knochenbildung, Arbeits- und Zuckerstoffwechsel, Neutralitätsreaktionen, Kreatin- und Kreatininstoffwechsel u.a.). Eine ungenügende Zufuhr von Phosphor führt zu Verkalkungsstörungen, ebenso die zu starke Zufuhr von Jonen wie Al, Be und Ca, mit denen das Phosphat schwerlösliche Salze bildet.

Unter "Blutphosphor" versteht man im allgemeinen die anorganischen Phosphate des Plasmas und des Serums. Diese anorganischen Blutphosphate sind eine numerisch viel kleinere Fraktion als jene, die in organischen Verbindungen in den Zellen des Körpers vorkommen. Nähere Tatsachen über diese organischen Ver-

bindungen werden erst langsam aufgedeckt; MC KELLIPS (52) und STEARNS (83/84) berichteten über ihre Ordnung im neugeborenen Körper. Das Ansteigen des Phosphors beim Foetus entspricht der Kurve des Calciums, die langsam und stetig während der letzten Monate des intrauterinen Lebens ansteigt (SMITH (79)). Die bestehende Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr zeigt die Tatsache, daß der Foetus und das Neugeborene einer Mutter, deren Mineral- und Vitamin D-Zufuhr genügend groß war, mehr Körperphosphor besitzt als das Kind einer schlecht ernährten Mutter (STEARNS (83), SONTAG, MUNSON und HUFF (80)). Auch nach der Geburt hängt die Phosphorspeicherung weiterhin von der verfügbaren Zufuhr in der Nahrung ab wie auch von dem Anreiz zur Resorption, wie er von dem zugeführten Vitamin D geboten wird. Andererseits gibt es keinen Beweis, daß die Phosphorretention in einer bestimmten mathematischen Größe wesentlich für ein gutes Wachstum ist oder daß ein gesteigerter Gehalt an Phosphor über diese Größe hinaus dem Kind schädlich ist.

Wie beim Kreatin- und Kreatininstoffwechsel wirken auch auf den Phosphatstoffwechsel bestimmte Faktoren ein. Unter diesen Faktoren ragt insbesondere das Hormon der Schilddrüse hervor. BREITENBARTH (11) untersuchte 4 Kinder mit angeborener Athyreose. Sie wiesen vor Versuchsbeginn eine deutliche Erniedrigung der anorganischen Kalk- und Phosphorwerte auf. Nach Zufuhr von Schilddrüsenhormon erfolgte nach einer gewissen La-

tenzzeit eine Annäherung an die Normalwerte; nach Absetzen der Hormonzufuhr wurden die Ausgangswerte wieder erreicht.

FANCONI (21) untersuchte die näheren Zusammenhänge zwischen der Nebenschilddrüse und dem Phosphat- und Calciumstoffwechsel, besonders im Hinblick auf die Ausscheidung. So führte eine Zufuhr von Parathormon zu einer Vermehrung des Urinphosphors bei gleichzeitiger Verminderung des Serumsiegels. Das Hormon muß also die Rückresorption des Phosphors in den Tubuli vermindern, wie auch Vitamin D und Dihydratichysterin den gleichen Effekt haben, wenn auch wesentlich schwächer (THANNHAUSER (88)). Nach FANCONI (21) wird der Phosphor- und Calciumstoffwechsel weiterhin noch gesteuert durch Zentren im Zwischenhirn- und Mittelhirngebiet und durch nervöse Rezeptoren des Glomus caroticum.

Die Ausscheidung des Phosphors erfolgt durch die Niere, hier an Alkali als Phosphate gebunden, und durch den Darm, gebunden an Calcium, und zwar fast nur in Form von $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ -Apatit. Welcher Weg der Ausscheidung bevorzugt wird, hängt von der Reaktionslage des Stoffwechsels ab, wie auch von der Menge des zugeführten Calciums und Fettes. Eine Acidose führt zu einer Steigerung der Phosphatausscheidung, besonders durch die Nieren. Auf diese Weise werden mehr Säurevalenzen (Anionen) ausgeschieden und wichtige Basen (Na,K) eingespart. Zwar hat die Ammoniakausscheidung mehr Einfluß auf die Stoffwechsellaage, doch kann durch höhere Phosphor-

ausscheidung die gleiche Basenmenge eingespart werden wie bei der Ammoniakbildung (THANNHAUSER (88)). Dagegen errechnete WEBER (91) schon unter normalen Bedingungen den Anteil der Phosphate an der Gesamtsäure im Harn auf $\frac{2}{3}$.

Führt man parenteral Phosphor zu, so wird dieser vollständig über die Nieren ausgeschieden. Versuche von HEVESY, HAHN und REBBE (37) ergaben, daß im Harn vor allem im Darm leicht lösliche Phosphate wie Na-Phosphat ausgeschieden werden; bei der peroralen Zufuhr von Na-Phosphat wurden bereits nach 20 Minuten 0,01 % und im Verlauf des ersten Tages 4 - 12 % der gegebenen Menge im Harn nachgewiesen. Bei Zufuhr durch intravenöse Einspritzung lagen die Werte zwischen 4 und 23 %. Dagegen fanden diese Autoren, daß sich 70 bis 80 % des Kotphosphors aus nicht absorbiertem Nahrungphosphor zusammensetzte. Den Nachweis einer aktiven Phosphorausscheidung vom Körperkreislauf erbrachte MORGAREIDGE (57).

Was den Mechanismus der Ausscheidung anlangt, so nimmt man an, daß die Niere mit Hilfe der Nierenphosphatase aus den Phosphateestern des Blutes, insbesondere aus Diphosphylglycerinsäure anorganisches Phosphat freimacht und ausscheidet. Aus dem Glomerulusfiltrat wird Phosphor nach Bedarf wieder rückresorbiert. LAMBERT, VAN KESSEL und LEPLAT (44) führten Versuche bei 30 Frauen durch. Sie prüften die Ausscheidung von anorganischem säurelöslichem Phosphat im Glomerulusfiltrat und seine Rückresorp-

tion in den Tubuli und kamen zu folgenden Ergebnissen: Unter 5 mg% Blutphosphat war die tubuläre Rückresorption noch unzureichend; in dem engen Bereich von 5 bis 10 mg% wurde eine konstante Menge Phosphat von 0,0464 mg/min/ccm rückresorbiert. Überschritt das Blutphosphat 10 mg%, so durchströmte zwar mehr anorganisches Phosphat die Niere, es handelte sich aber um ein komplexes anorganisches Calciumphosphat, das nicht im Glomerolusfiltrat erschien.

Nach FREEMAN, CHANG, CRAWFORD und Mitarbeiter (27) ist die Phosphat-Rückresorption weitgehend von der Zufuhr abhängig. Je niedriger die Zufuhr, desto größer ist die Rückresorption in den Tubuli. Dazu scheint zwischen der Rückresorption der Phosphate und gewisser Aminosäuren (Alanin, Glycin) eine "competition" zu bestehen, vielleicht weil für die Rückresorption dieser Stoffe nur ein und dieselbe Energiequelle zur Verfügung steht (AYER, SCHIESS und PITTS (3)). So erscheint es natürlich, daß eine veränderte Phosphatausscheidung Ausdruck einer Nierenerkrankung sein kann. Glomerulonephritis führt zu einer Verminderung, Erkrankungen des tubulären Apparats wegen Verminderung der Rückresorption zu einer Erhöhung der Ausscheidung.

Eine weitere Ursache für Phosphaturie erwähnte BROCK (12). Im Harn könnte es bei den hohen Konzentrationen der Phosphat-, Calcium- und Magnesiumionen leicht zu Niederschlägen kommen. Dem gegenüber wirken besondere kolloidale ätherlösliche Körper, mit deren

Hilfe Ca- und Mg-Phosphate in Lösung gehalten werden. Bei Fehlen dieser Körper kommt es zur Phosphaturie.

Zum Schluß sei noch eine Beobachtung von FREUDENBERG (28) berichtet. Auf Grund experimenteller Untersuchungen betrachtete dieser Autor als Quelle des Harnphosphors die Phosphatester der Blutkörperchen. Er nahm an, daß bei Säurevermehrung im Plasma für die in die Erythrocythen einwandernden Chlorionen nicht nur HCO_3' sondern auch HPO_4'' aus ihnen ins Plasma abwandern. Der Säureanstieg in den Blutkörperchen setzt deren Phosphatase in Tätigkeit, die aus den Phosphatestern immer wieder neues anorganisches Phosphat abspalten.

BESONDERHEITEN DES PHOSPHATSTOFFWECHSELS IM
KINDESALTER.

In der Ausscheidungsweise der Phosphate durch die Nieren zeigt sich bei Säuglingen und Erwachsenen kein Unterschied, wohl aber in den Ausscheidungswerten. MC CANCE (49) und MC CANCE und YOUNG (50) untersuchten die Nierenfunktion der Säuglinge in den ersten Lebenstagen und fanden diese und mit ihr die genügende Phosphatausscheidung auch beim gesunden Säugling erheblich eingeschränkt. Trotz des hohen Plasmaphosphatspiegels scheidet der Säugling nur geringe Mengen an Phosphaten aus und auch die Clearance ist gewöhnlich viel niedriger als beim Erwachsenen. Die titrierbaren Säuren des Säuglingsharns bestehen daher weitgehend aus organischen Säuren. Der niedrige Phosphatgehalt des Urins erklärt damit auch die Tatsache, daß sich beim Frühgeborenen und beim Säugling verhältnismäßig leicht eine innere Acidose entwickeln kann, denn, wie früher erwähnt, sind es gerade die Phosphate, die den Erwachsenen befähigen, größere Mengen Säuren auszuschcheiden, ohne sie an Basen oder Ammoniak binden zu müssen. Damit erklärt sich auch die häufig erhöhte Chlor- und HPO_4 -Konzentration im Plasma und die verminderte Alkalireserve des Säuglings.

Ob nun eine verminderte Glomerulusfiltration oder eine erhöhte Rückresorption Ursache der verminderten Phosphatausscheidung ist, ist noch nicht

ganz geklärt; wahrscheinlich liegt der Grund dafür aber bei den Glomeroli. Die anatomische Erklärung wäre in der Dicke der Säulenzellen zu sehen, die die Glomeroluskapsel vor der Geburt umgeben und noch einige Zeit nachher persistieren (vgl. auch die niedrige Quote der Kreatinausscheidung der Frühgeborenen). Es kann aber auch sein, daß Glomeroli wie Tubuli direkt nach der Geburt in ihrer Funktion noch beeinträchtigt sind.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen und Betrachtungen von MC CANCE (49) u.a. standen die Untersuchungen von MC CRORY, FORMAN, MC NAMARA und BARNETT (51), wie auch von GARDNER (30). Diese Autoren zogen nicht den Schluß, die Ursache der niedrigen Phosphatausscheidung in einer Unreife der kindlichen Niere zu suchen, sondern glaubten eher an Veränderungen in der Phosphatresorption im Darm.

SERENI (76) beschrieb einige Fälle von Tetanie beim Neugeborenen, die nach den neuesten Forschungen infolge der ungenügenden Phosphatausscheidung durch die Nieren mit dem hohen Phosphorspiegel im Blut in Zusammenhang gebracht werden können.

SHOJI (78) beobachtete, daß zusammen mit der physiologisch bedingten Abnahme des Körpergewichtes der Neugeborenen auch eine leichte Acidose, verbunden mit einem Absinken von Mineralien und Phosphor zu beobachten war, die dann nach dem 4. und 5. Tag allmählich in eine Alkalose mit Anstieg der Mineralien und des Phosphors überging.

TAGESPERIODISCHE VERÄNDERUNGEN IN DER LITERATUR.

Vor ungefähr 100 Jahren sind die ersten Versuche gemacht worden, Körperfunktionen daraufhin zu beobachten, ob sie tagesperiodischen Veränderungen unterliegen. GIERSE (32) beobachtete 1843 eine Tagesperiodik in der Körpertemperatur des Erwachsenen; GRÜTZMANN (33) beschrieb 1831 seine Beobachtungen über eine Rhythmik der Pulsfrequenz. QUINCKE (65) zeigte 1877, daß die Harnausscheidung tagsüber wesentlich größer ist als nachts und JORES (41) stellte dann 1935 in einer umfassenden Arbeit die bis dahin bekannten Rhythmen zusammen und untersuchte sie auf ihre Ursachen. Er fand Rhythmen, die sich als eindeutig abhängig vom Schlaf erwiesen und von den sich mit dem Schlaf vollziehenden Umstellungen. Bei anderen Rhythmen wiederum waren keine und nur sehr geringe Änderungen in der Tagesperiodik festzustellen.

Tagesperiodische Veränderungen von Kreatin und Kreatinin.

Die Angaben über tagesperiodische Veränderungen dieser beiden Stoffe schwanken z.T. beträchtlich. SHAFER (77), der 1908 wohl die ersten Untersuchungen über Kreatininperiodik anstellte, fand eine sowohl von Tag zu Tag wie auch innerhalb einer 24-Stunden-Periode konstant bleibende Kreatininausscheidung. Seither ist von Fällen berichtet worden, wo diese Beständigkeit nicht immer vorlag. NEUWIRTH (59) sah Schwankungen in der Kreatininausscheidung nach kurzem Fasten und SCHULTZ (72)

beobachtete periodische Veränderungen während des Tages, unabhängig von Schlaf oder Nahrung. Er fand 3 Gipfel in der Ausscheidungskurve, von 9 bis 11 Uhr, von 15 bis 17 und von 21 bis 23 Uhr. Nachts wurde im Gesamten etwas weniger Kreatinin ausgeschieden. SCHULTZ (72) hatte zwischen 23 und 7 Uhr keine einzelnen Proben untersucht, sondern von der Gesamtausscheidung der Nacht den Durchschnitt genommen. Den von FOLIN (25) aufgestellten Satz "The amount of Kreatinin eliminated with the urine is for each individual practically a constant quantity, independent of the volume of the urine eliminated" konnte SCHULTZ (72), was die Unabhängigkeit der ausgeschiedenen Kreatininmenge von der Größe der Harnausscheidung betrifft, bestätigen. Weiterhin hatten weder Nahrungsaufnahme noch ein früheres oder späteres Aufstehen Einfluß auf die Morgenerhebung noch eine fehlende Abendmahlzeit Einfluß auf die Abenderhebung. Auch im Hungerzustand blieben die 3 Maxima bestehen, wobei aber die Nachmittagserhebung nicht mehr so regelmäßig war wie an Tagen mit normaler Ernährung.

Lediglich Muskelbewegungen jeder Art hatten Einfluß auf die Kreatininausscheidung, denn sie führten zu einer deutlichen Steigerung der Ausscheidung in derselben Periode. Diese wurde dann aber meistens wieder kompensiert, denn die Tagesausfuhr selbst brauchte dabei nicht erhöht zu sein.

CAMPBELL und WEBSTER (14) beobachteten eben-

falls Schwankungen in der Kreatininausscheidung; bei ihnen lag das Minimum zwischen 20 und 4 Uhr und das Maximum zwischen 7 und 10 Uhr. Auch MENNE und BECK-MANN (54) bemerkten, daß die Kreatinin- und Kreatin-ausscheidung bei Kindern und Erwachsenen von einem Tag zum andern größeren Schwankungen unterworfen ist, doch hatte die täglich ausgeschiedene Menge für ein und denselben Menschen eine charakteristische Größe, die sich innerhalb größerer Zeiträume um einen bestimmten Mittelwert bewegte. Bei den Versuchen von BORST und DE VRIES (9) ließ sich keine Tagesperiodik bei der durchschnittlichen Kreatininausscheidung feststellen. Sie führten dies auf eine mehr oder weniger konstante Glomerulusfiltrationsquote innerhalb 24 Stunden zurück, während nach ihnen die Veränderungen in der Tagesrhythmik von Schwankungen in der tubulären Rückresorption abhängig sind.

Alle erwähnten Versuche wurden nur an Erwachsenen durchgeführt. Zieht man aber die veränderte Kreatinin-Kreatinstoffwechsellage der Säuglinge und Kleinkinder in Betracht, so dürfen obige Ergebnisse nicht ohne weiteres auch auf Säuglinge und Kleinkinder übertragen werden.

Untersuchungen über Rhythmik sind bei Kindern zwischen Geburt und Pubertät wenig angestellt worden. ROUGHITCH (69) untersuchte 6 Säuglinge im Alter von 5 bis 11 Monaten. Bei ihm zeigte die Kreatininausscheidung auch in kleinen, dreistündigen Perioden eine auffallende Konstanz, die auch bestehen blieb, wenn er Tag- und Nachtportionen gegenüber-

stellte. Er erklärte sich dies mit der Gleichmäßigkeit des Muskeltonus oder mit der gleichmäßigen Verteilung anabolischer Perioden auf die Tages- und Nachtperioden. Bei der Kreatinausscheidung fand er eine völlige Unregelmäßigkeit. MAGEE (46) dagegen sah bei einem sechsjährigen Knaben in der Kreatininausscheidung den morgendlichen Gipfel und bei einem neunjährigen Knaben den morgendlichen Gipfel von 8 bis 11 Uhr und den nachmittäglichen um 15 Uhr. Die Kreatinausscheidung veränderte sich direkt mit der Kreatininausscheidung, wobei sie bei dem Neunjährigen nachts 36 % der Gesamtkreatininmenge und bei dem Sechsjährigen mit 47 % beinahe die Hälfte der Gesamtausscheidung betrug. Trotz dieser Ergebnisse verhielt sich MAGEE (46) der Bejahung einer Rhythmik gegenüber vorsichtig. Da die individuellen Fälle zwar ein Maximum an Kreatinin- und Kreatinwerten zu bestimmten Stunden zeigten, die Variationen von Fall zu Fall aber zu bezeichnend waren, zog er den Schluß einer Rhythmik nicht. Auch gab es keine entschiedene Korrelation im gleichen Maximum der Kreatin- und Kreatininausscheidung, obgleich sie in einzelnen Fällen notiert worden war.

Zum Schluß sei noch auf eine Beobachtung von SCHWENK und Mitarbeiter (73) hingewiesen, die zwar keine Tagesperiodik im engeren Sinne, aber eine rhythmische Schwankung im Zusammenhang mit der Menstruation aufwies. Sie fanden bei frühreifenden men-

struierenden Mädchen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Menstruation und Kreatinausscheidung, was die Vermutung zuläßt, daß die rhythmischen Schwankungen bei normalreifenden, noch nicht menstruierenden Mädchen den sich anbahnenden hormonellen Cyklus anzeigen.

Tagesperiodische Veränderungen von Phosphaten.

Die Einführung von Liebigs Titrationismethode zur Bestimmung von Phosphaten im Harn in der Mitte des 19. Jahrhunderts gab den Anstoß zu den ersten Untersuchungen über die täglichen Schwankungen in der Phosphatausscheidung. Damals beobachteten als Teil eines umfassenden Programms in Verbindung mit dem "Verein für gemeinschaftliches Arbeiten zur Förderung der wissenschaftlichen Heilkunde" WINTER (92) und MOSLER (58) unter Leitung von VOGEL, daß der Anteil der Phosphatausscheidung beim Erwachsenen bei gewöhnlicher Kost seinen niedrigsten Anteil morgens erhält. Allerdings hatten sie ihre Versuchstage in 3 bis 4 Perioden von verschiedener Länge eingeteilt und bekamen damit ein Ergebnis, das über das Minimum nichts genaueres aussagte. BENEKE (4) wiederholte kurze Zeit später ihre Versuche, diesmal in 3-Stunden-Perioden (außer Nachts) und fand die niedrigste Phosphatausscheidung zwischen 7 und 10 Uhr, danach ein Anstieg mit dem Maximum zwischen 13 und 16 Uhr, worauf wieder ein allmähliches Abflachen der Kurve eintrat.

Einige Jahre später kam VON HAXTHAUSEN (35) zu ähnlichen Befunden - die Uraniumtitrationmethode war inzwischen eingeführt worden - und von da an haben viele Autoren den niedrigen Anteil der Phosphatausscheidung morgens gesehen (SPECK (81), ROESKE (67) u.a.). Die Versuche wurden von WOLF und ÜSTERBERG (93) auch auf Hunde ausgedehnt, die in 24 Stunden nur eine Mahlzeit bekamen und das gleiche Ergebnis zeigten. Diese Autoren berührten ein völlig neues Gebiet und da damals an eine enge Verbindung zwischen Phosphaten und Proteinen gedacht wurde (FISKE (24)), überraschten ihre Beobachtungen nicht weiters. Nachts war die längste Zeit ohne Nahrung, also war morgens die niedrige Ausscheidung zu erwarten. Nach dem Frühstück mußte dann der Anstieg kommen.

FISKE (24) untersuchte 1921 an Erwachsenen die tagesperiodischen Ausscheidung von Phosphaten. Er teilte den Tag von morgens bis abends 18 Uhr in 2-Stunden-Perioden ein und fand bei der Ausscheidungskurve einen Gipfel während des späten Morgens und frühen Nachmittags, worauf ein langsames Absteigen erfolgte. In einem Fall beobachtete er die Ausscheidung auch nach 18 Uhr weiter und sah, daß die Kurve für einige Stunden horizontal blieb.

Nach FISKE wird die Phosphatrhythmik nur noch wenig in der Literatur erwähnt. Es ist seltsam, daß sie so außer Acht gelassen wurde, wenn man an-

dererseits an die großen Forschungen über Calcium- und Phosphorstoffwechsel denkt. OLLAYES und WINKLER (61) zeigten 1943 eine unwillkürliche tägliche Rhythmik in der anorganischen Phosphatausscheidung; SPECK (81) sah eine in der Nacht vermehrte, am Tage verminderte Phosphatausscheidung (Abhängigkeit vom Schlaf?) und LUBELL (45) untersuchte die tagesperiodischen Veränderungen und ihre Beziehung zum Ellworth-Howard-Test (Parathyreoid-Hormon-Test). Er bestätigte die Befunde von FISKE (24): Die stündliche Harnphosphatausscheidung ist hoch beim Erwachsenen, fällt dann rasch ab und erreicht ein Minimum gewöhnlich gegen 9 bis 10 Uhr morgens. Dann steigt sie zu einem weiteren Maximum am frühen Nachmittag an, gewöhnlich zwischen 13 und 15 Uhr. Von da an bis spät in den Abend ist ein sehr langsames aber stetiges Absinken zu beobachten. Weiterhin ergab der Vergleich mit dem Urinvolumen, daß die Phosphatrhythmik unabhängig von der ausgeschiedenen Harnmenge ist. Durch Hormoninjektion war der darauffolgende Anstieg etwa gleich groß wie der spontane Anstieg vom mittleren Vormittag bis zum frühen Nachmittag.

STARLINGER (82) untersuchte die Schwankungen in der Phosphatausscheidung im Harn und ihre Veränderungen bei verschiedenen Arbeits- und Klimabedingungen. Auch diese Autorin wies auf das Minimum der Phosphatausscheidung im Morgenharn hin.

Wie erwähnt war ursprünglich daran gedacht worden, daß der zum Frühstück eingenommene Phos-

phor für den späteren Anstieg des Harnphosphors verantwortlich sei. Diese Theorie wurde nach Versuchen, bei denen die Versuchsperson fastete, fallengelassen. (FISKE (24)). Wie bei einer eventuell vorhandenen Kreatinin- Kreatinrhythmik kann man über den Ursprung der Phosphatrhythmik nur Vermutungen äußern; schlüssige Beweise gibt es bis jetzt noch nicht. MILLS und STANBURY (56) bewiesen, daß Lageveränderungen und Schlaf auf die Phosphatrhythmik einwirken können, was besonders für den Säugling bedeutsam ist. Bei ihren Versuchen zeigte sich seltsamerweise, daß die Phosphatrhythmik viel empfindlicher reagierte als die Rhythmik der Wasserausscheidung, des Natriums und des Kaliums. Obwohl die Menge anorganischen Phosphors und das Verhältnis von primärem zu sekundärem Phosphats die Reaktion des Harns entscheidet, war nach FISKE (24) der Harn- P_H keiner Beachtung wert.

Zweifellos hat, wie bereits ausgeführt, die Nebenschilddrüse großen Einfluß auf den Phosphorstoffwechsel; andererseits beeinflusst wiederum der Status von Phosphor und Calcium im Körper die Drüsenfunktion. LUBELL (45) beobachtete dagegen zwei Patienten, die trotz einer Nebenschilddrüseninsuffizienz die normale Phosphatausscheidungs-rhythmik aufwiesen. Es ist denkbar, daß andere, höhere Regulationszentren unabhängig von der Nebenschilddrüse eingreifen. Diese Zentren können eine rhyth-

mische Aktivität haben und auf die Nierenexcretion einwirken. Bei Niereninsuffizienz kann man beobachten, daß der Rhythmus fast völlig zum Erliegen kommt. Die tubuläre Funktion der Niere ist gemindert und damit die Fähigkeit der Rückresorption des Glomerulusfiltrats. Dann ist es ganz natürlich, daß diese geschädigten Tubuli irgendwelche rhythmischen Reize nicht beantworten können.

So vielzählig die Untersuchungen bei Erwachsenen vorliegen, so wenig wurden bisher Säuglinge und Kinder beobachtet. Im Rahmen dieser Arbeit wird unabhängig von der Ursache einer Phosphatrhythmik festgestellt, ob es diese Rhythmik auch im Kindesalter gibt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

1) U n t e r s u c h u n g s g u t:

Für unsere Untersuchungen wählten wir Kinder folgender Alterstufen aus: Frühgeborene von 1 bis 5 Monaten; Säuglinge zwischen 1 und 3 Wochen, zwischen 1 und 5 Monaten und zwischen 7 und 10 Monaten; sowie Kleinkinder zwischen 16 und 22 Monaten. Insgesamt untersuchten wir 17 Kinder, davon 126 Tagesperioden Kreatinin, 120 Tagesperioden Kreatin und 124 Tagesperioden Phosphate. Wegen der Untersuchung auf tagesperiodische Veränderungen wurde der Harn in 4 stündigen Abschnitten über mehrere Tage hinweg gesammelt.

Die Gesamtzahl der Einzeluntersuchungen betrug bei Kreatinin 756; bei Kreatin 720 und bei Phosphaten 744. Die verschiedenen Altersgruppen setzten sich aus folgenden Kindern zusammen:

T a b e l l e 1

Lebensalter	Anzahl d.Kinder	Anzahl der Tagesperioden		
		Kreatinin	Kreatin	Phosphate
Frühgeborene				
1-5 Mo.	3	21	21	23
Neugeborene				
1-3 Wo.	5	32	28	33
Säuglinge				
1-5 Mo.	4	31	28	25
Säuglinge				
7-10 Mo.	3	30	30	29
Kleinkinder				
16-22 Mo.	2	12	13	14

Infolge der verschiedenen Altersgruppen mußten wir für unsere Untersuchungen Kinder aus verschiedenen Kliniken und Heimen nehmen. So gelangten zur

Untersuchung Säuglinge aus der Universitätskinderpoliklinik, Säuglinge und Frühgeborene aus der I. Universitätsfrauenklinik, Säuglinge aus dem Säuglingsheim der Blauen Schwestern und Kleinkinder aus der orthopädischen Klinik Harlaching. Wir achteten darauf, daß nur gesunde oder leicht erkrankte Kinder ausgewählt wurden. Insbesondere wurden wegen der Besonderheit der untersuchten Stoffe keine muskel-, leber- oder nierenkranke Kinder genommen.

Bei den Säuglingen der Universitätskinderpoliklinik handelte es sich um Rekonvaleszenten, deren Stühle normal waren und deren Gewichtskurven regelmäßig zunahmen. Die Säuglinge der I. Universitätsfrauenklinik waren ausschließlich Spontangeburtens gesunder Mütter, wobei die Untersuchungen ab dem 2. bis 3. Lebenstag begannen. Der erste Lebenstag wurde ausgelassen, weil an ihm nicht wie an den übrigen Tagen die gleichmäßige Art und Zeit der Nahrung durchgeführt werden konnte. Die Frühgeborenen dieser Klinik waren zwar mit den üblichen Zeichen mangelnder Reife zur Welt gekommen, sie waren aber nicht im Inkubator aufgezogen worden. Bei den Kleinkindern konnten wir keine gesunden Kinder nehmen, da diese durch ihre natürliche Unruhe es nicht gestattet hätten, den Harn ohne Verluste alle 4 Stunden abzunehmen. Wir fanden geeignete Kinder in der orthopädischen Klinik Harlaching und legten sie für die Dauer der Versuche in Gipsliegeschalen.

T a b e l l e 2

Altersgruppe	Lfd.Nr.	Name	Geburtsdatum	Alter	Gewicht
		(Geschl.)		in Tg.	in g
Frühgeborene					
1-5 Mo.	1	D (m)	2.6.57	22-31	2200-
	2	H (m)	29.4.57	35-45	-2550
	3	W (m)	11.4.57	54-58	2260
					-2600
					2890
					-2950
Neugeborene	4	Schm (m)	5.8.57	2-8	2840
1-3 Wo.	5	Sp (m)	27.6.57	4-8	-2830
					2370
					-2440
	6	Schw (m)	19.7.57	5-12	2460
					-2750
	7	Wi (m)	25.5.57	10-20	4160
					-4670
	8	Ha (m)	12.5.57	16-21	3890
					-4080
Säuglinge	9	Bi (m)	6.4.57	1 1/2	3160
1-5 Mo.				Mo.	-3440
	10	He (m)	26.3.57	2 Mo.	2800
					-3200
	11	Du (m)	14.2.57	3 Mo.	6080
					-6080
	12	St (m)	4.1.57	4 1/2	4980
				Mo.	-5100
Säuglinge	13	La (m)	2.12.56	7 Mo.	8000
7-10 Mo.					-8000
	14	Me (m)	15.11.56	8 Mo.	8500
					-8500
	15	Schn (m)	12. 9.56	10 Mo.	9000
					-9000
Kleinkinder	16	E (m)	7. 4.56	16 Mo.	12000
16-22 Mo.					-12000
	17	Dud (m)	23.10.55	22 Mo.	11000
					-11000

Über die einzelnen Kinder sind nähere Angaben aus Tabelle 2 zu entnehmen. In fortlaufenden Nummern sind hier die Kinder nach dem Alter geordnet; die Altersangaben beziehen sich auf die Dauer der Versuche, ebenfalls die Angaben über das Körpergewicht der Säuglinge.

In der Kinderpoliklinik untersuchten wir die Ausscheidung der einzelnen Säuglinge zwischen dem 13. Mai und dem 21. August 1957; zur gleichen Zeit liefen die Untersuchungen in der I. Frauenklinik. Vom 7. bis 18. Juli wurde die Ausscheidung der Kinder des Säuglingsheims der Blauen Schwestern und vom 10. bis 20. August 1957 die der Kinder der orthopädischen Klinik untersucht.

2) Methodik:

aa) Allgemeines:

Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, untersuchten wir nur männliche Säuglinge und Kleinkinder, weil bei ihnen der Harn leicht und ohne Verlust gewonnen werden konnte. Der Harn wurde mit Kolben aufgefangen; die Kinder waren während der Dauer der Versuche festgebunden und hatten wenig Bewegungsfreiheit, damit wirklich kein Verlust entstand und die genaue Menge der Ausscheidung der einzelnen Stoffe bestimmt werden konnte. Sie gewöhnten sich rasch an diesen Zustand und fielen gegenüber anderen Kindern durch Weinen etc. nicht auf.

Um die Ergebnisse möglichst wenig durch die Nahrung zu beeinflussen, stellten wir die Säug-

linge und Frühgeborenen der Kinderpoliklinik und der I. Frauenklinik auf 6 Mahlzeiten ein, die um 7,10,14,18,22 und 2 Uhr gegeben wurden. Die Kinder im Säuglingsheim bekamen 5 Mahlzeiten, um 7,10,13, 16 und 19 Uhr. In der orthopädischen Klinik fütterten wir 6 kleinere Mahlzeiten, über den Tag verteilt, um 7,9,11,15,17 und 19 Uhr.

Untersucht wurde die Ausscheidung von jeweils 4 Stunden, wobei der Harn wegen der Zersetzungsgefahr im Eisschrank aufbewahrt wurde. Nach HORVATH und DILL (38) kann Harn längere Zeit im Eisschrank stehen ohne daß sich Kreatinin in Kreatin umwandelt; bei Raumtemperatur ist diese Umwandlung anfangs ebenfalls schwach, später jedoch nimmt sie sehr schnell größere Werte an. Deshalb erfolgte bei uns die Bestimmung der einzelnen Stoffe innerhalb der 24-Stunden-Grenze.

Wurde aus einer Flasche etwas verschüttet oder war eine Flasche aus irgend einem Grund nicht kühlgestellt, so wurde dieses Ergebnis nicht verwertet.

bb) Untersuchungsmethoden:

1) Kreatinin:

Die Untersuchung auf Kreatinin und Kreatin erfolgte mit Hilfe der Jaffé'schen Reaktion, zur Bestimmung mit dem Photometer "Eppendorf" von A.v. Rehren, Hamburg umgearbeitet.

Prinzip: Nach Verdünnung wurde die Jaffé'sche Reaktion ausgeführt und im Photometer die Extinction bei 20 mm Schichtdicke und mit Filter $\lambda = 546 \mu\text{m}$ gemessen.

Vor der eigentlichen Untersuchung wurde geprüft, ob Eiweiß, Zucker, Azeton, Acetessigsäure oder Schwefelwasserstoff vorhanden war, da diese Stoffe einen ähnlichen Farbniederschlag wie Kreatinin bewirken.

Darauf wurde eine 50fache Verdünnung des Harnes hergestellt, 1 ml davon in ein graduiertes Reagenzglas gegeben und mit 1 ml Pikrinsäure ("Merck" 1,2%) und mit 0,5 ml 10 %iger Natronlauge versetzt. Danach wurde auf 5 ml mit Aqua dest. aufgefüllt, 12 Minuten lang im Wasserbad bei 37° stehengelassen und dann im Photometer abgelesen. (Nach unseren Testversuchen stimmten die Werte nach den von Rehren angegebenen 12 Minuten bei Zimmertemperatur nicht genau überein, sondern erst nach 12 Minuten bei 37°).

Die Berechnung erfolgte nach der Formel

$$E \cdot \text{Verdünnung} \cdot 18,9 = x \text{ mg\% Kreatinin}$$

(E=Extinktion)

Schließlich wurde die Konzentration des Kreatinins auf die Gesamtmenge innerhalb 4 und 24 Stunden umgerechnet.

2) Kreatin:

Zunächst wurde das Gesamtkreatinin bestimmt.

2 ml Harn und 1 ml 1/n Salzsäure wurden 3 Stunden lang auf Siedetemperatur erhitzt. Um das Eindampfen zu verhindern, wurden auf die Reagenzgläser ca. 15 cm lange Steigrohre aufgesetzt, wodurch nie mehr als 1/6 der Flüssigkeit verloren ging. Danach wurde eine 50fache Verdünnung hergestellt und dann wie bei Kreatinin vorgegangen. Die Berechnung des Kreatins

erfolgte nach der Formel

Kreatin = Gesamtkreatinin - (Kreatinin $\cdot$ 1,16)
(Multiplikation des Kreatinins mit 1,16 wegen des
verschiedenen Molekulargewichtes der beiden Stoffe).

Anmerkung:

Ein Kind, das von uns untersucht wurde, hatte immer
niedrigere Gesamtkreatininwerte als Kreatininwerte.
Wahrscheinlich war im Harn ein Stoff vorhanden,
der zwar die Kreatininfarbreaktion ergab, sich aber
bei der Hydrolyse zersetzte. Da nicht geklärt werden
konnte, von welcher Zweitreaktion dies abhängig
war, wurden auch die Kreatininergebnisse nicht ge-
wertet.

3) Phosphate:

Die Phosphorbestimmung erfolgte lichtelektro-
metrisch als Phosphat nach der Methode von SCHRIE-
VER, BAMANN und TOUSSAINT (71).

1 ml Harn wurde mit 20 ml Aqua bidest verdünnt. Da-
von wurde 1 ml mit 10 ml Aqua bidest und 3 ml Am-
monium-Molybdat-Reagenz (Ammoniummolybdat p.a.25,0;
5n H₂SO₄ ad 1000,0) versetzt, sorgfältig gemischt
und 10 Minuten in ein Wasserbad von 37° C gesetzt.
Danach wurde 1 ml Reduktionslösung (siehe später)
hinzugefügt und nach weiteren 20 Minuten unter Bei-
behaltung der Reaktionstemperatur erfolgte die Farb-
messung im lichtelektrischen Kolorimeter nach
B.Lange, Modell VI, Grünfilter, Ausschlagmethode. War
die Lösung zu konzentriert, so wurde mit einer Ver-
dünnung von 1:31 gearbeitet. Abgelesen wurde der

endgültige Wert dann von einer selbst hergestellten Eichkurve, die mit Hilfe von verschiedenen Standardlösungen erstellt worden war. Die Eichkurve ergab eine Gerade auf semilogarithmischem Papier.

Anmerkung:

Reduktionslösung (nach SCHRIEVER, BAMANN und TOUS-SAINT (71):

Zu einer Lösung von 75 g Natriumpyrosulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) und 5 g Natriumsulfit ($\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$) in etwa 800 ml dest. Wasser werden 135 gereinigte 2-Hydroxyl-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(4) zugeführt. Sodann gibt man eine Lösung von 3,4 g 1-Amino-naphthalin-4-sulfonsaures Natrium (naphthionsaures Natrium, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_6 \cdot \text{SO}_3\text{Na} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ E Merck) in 100 ml dest. Wasser hinzu und füllt mit dest. Wasser auf 1 Liter (20°C). Nach dem Mischen ist der "Entwickler" gebrauchsfähig und monatelang bei Zimmertemperatur haltbar.

EIGENE ERGEBNISSE.

Unter diesen Umständen ließen sich folgende
Ergebnisse ermitteln:

a) Frühgeborene:

Tabelle 3: Kreatinausscheidung der einzelnen Früh-
geborenen an verschiedenen Tagen, berech-
net in mg/kg Körpergewicht (=Koeffizient).
Vergl. Abb. 1.

Name	Ausscheidungswerte							
D	4,27	2,02	4,03	2,38	3,32	3,84		
H	10,51	9,21	6,16	4,7	9,96	7,6	5,44	3,18
W	6,52	5,94						

AM : $5,6 \pm 2,55$

Tabelle 4: Kreatininausscheidung der einzelnen Früh-
geborenen an verschiedenen Tagen, berech-
net in mg/kg Körpergewicht (=Koeffizient).
Vergl. Abb. 2.

Name	Ausscheidungswerte							
D	12,51	14,85	19,01	15,85	16,9	24,75	11,41	
H	12,4	16,58	11,36	10,64	13,68	11,51	13,12	
W	11,39	13,28	12,62		12,27	11,46	9,5	

AM : $13,75 \pm 3,36$

Tabelle 5: Phosphatausscheidung der einzelnen Früh-
geborenen an verschiedenen Tagen, berech-
net in mg/Tag. Vergl. Abb. 3.

Name	Ausscheidungswerte							
D	194,78	107,45	177,72	307,99	570,79	466,83	657,92	
H	285,71	307,23	338,49	361,55	372,6	365,01	658,69	
W	400,31	433,91	419,29		403,07	464,95	376,93	

AM : $388,68 \pm 142,0$

Tabelle 6: Phosphatausscheidung der einzelnen Frühgeborenen an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/ccm Harn. Vergl. Abb. 4.

Name	Ausscheidungswerte						
D	8,33	4,05	9,17	11,3	21,09	22,68	17,61
H	10,37	10,53	10,86	8,11	12,16	9,03	14,14
					12,81	14,67	14,4
W	9,43	10,5	12,03				
AM : 11,94 $\pm$ 4,14							

Wenn wir unsere Ergebnisse mit den Ausscheidungswerten in der Literatur vergleichen, so sei vorausgeschickt, daß wir keinen Autor gefunden haben, der wie wir mit der gleichen Methodik durch alle Altersgruppen hindurch gearbeitet hatte. Deshalb lassen sich genauere Vergleiche nur schwer ziehen.

Nach OHM (60) haben die Frühgeborenen eine außerordentlich geringe bzw. fehlende Kreatinausscheidung, und zwar bis zum Erreichen des 4. Lebensmonats bzw. eines Körpergewichtes von 2500 g. Auch bei uns lag der Mittelwert von 5,6 mg/kg KGW unter dem der Neugeborenen, wobei wir die Beobachtung machten, daß bei einzelnen 4-Stunden-Perioden kein Kreatin ausgeschieden wurde, dies dann aber in den restlichen Perioden um so mehr der Fall war. Vom Lebensalter ergab sich eine Abhängigkeit der Kreatinausscheidung. D als Jüngster zeigte einen unterdurchschnittlichen Koeffizienten und W als Ältester eine überdurchschnittlichen Ausscheidungswert. Dabei hatte das Geburtsgewicht keinerlei Bedeutung; dagegen kann die von ECKSTEIN (20) gegebene Erklärung auch auf unsere Frühgeborenen angewandt werden, nämlich daß je geringer die Bewegungen

der Kinder sind, desto weniger Kreatin ausgeschieden wird. Es ist ja bekannt, daß die an Tagen jungen Frühgeborenen oft bewegungslos in ihren Bettchen liegen.

Bei der Kreatininausscheidung fanden in der Gruppe der Frühgeborenen verschiedene Autoren Werte, die ihrem Geburtsgewicht entsprachen. Auch wir haben diese Beobachtung gemacht; allerdings hatten unsere Frühgeborenen einen etwas höheren Durchschnittskoeffizienten als unsere Neugeborenen. So hatte unser Frühgeborenes D mit dem höchsten Geburtsgewicht (2110 g) auch den größten Koeffizienten und W mit dem niedrigsten Geburtsgewicht (1610 g) den geringsten Koeffizienten. Dagegen scheinen die Schwankungen mehr vom Lebensalter abzuhängen; der an Tagen jüngste D hatte auch die größten Schwankungen. Es scheint, daß die täglichen Schwankungen bei den Frühgeborenen sich bei zunehmendem Alter mehr einspielen.

Im Gegensatz zum Kreatin und Kreatinin werden bei der Phosphatausscheidung in der Literatur keine genaueren Ausscheidungswerte für die verschiedenen Lebensalter angegeben. Es ist lediglich bekannt, daß mit zunehmendem Alter immer größere Mengen Phosphate ausgeschieden werden, und zwar in Bezug auf die Gesamtausscheidung wie auch auf die Menge pro com Harn. Diese Tatsache konnten wir in unseren Untersuchungen bestätigen. Bei der Diskussion können wir auf keine anderen Ergebnisse zurückgreifen; wir wollen deshalb unser Augenmerk auf das Ansteigen der Ausscheidung bei den verschiedenen Kindern richten.

Die Gesamtposphatausscheidung lag bei den Frühgeborenen auf einem Mittelwert von 388,68 mg. Bei D als unserem Jüngsten dieser Altersgruppe war der oben erwähnte Anstieg am augenscheinlichsten; von 107,45 mg am 26.6.57 stiegen die Werte auf 657,92 mg am 3.7. an. Ein ähnliches Bild war bei H zu sehen: während am 3.6. 285,71 mg ausgeschieden wurde, stieg der Wert am 17.6. auf 658,69 mg, worauf dann bei diesem Kind ein Abfall auf 376,93 mg am 21.6., dem letzten Untersuchungstag, erfolgte.

Die Ausscheidung pro ccm Harn ergab einen Durchschnitt von 11,94 mg. Auch hier fanden wir den Anstieg in der Ausscheidung. Bei D als Jüngstem stieg die Ausscheidung von 4,05 mg/ccm am 26.6. auf 22,68 mg/ccm am 3.7. an. Bei unseren beiden älteren Kindern war dieser Anstieg nicht mehr so deutlich. Immerhin sahen wir die niedrigsten Werte auch bei diesen Frühgeborenen in den Anfangstagen und die höchsten Werte in den letzten Tagen unserer Untersuchung.

b) Neugeborene:

Tabelle 7: Kreatinausscheidung der einzelnen Neugeborenen an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/kg Körpergewicht (=Koeffizient).

Vergl. Abb. 1.

Name	Ausscheidungswerte							
Schm	13,5	5,88	5,22	7,05	3,56			
Sp	3,98	2,93						
Schw	9,98	8,53	4,26	5,48				
Wi	7,27	3,9	5,66	4,28	8,62	9,83	5,02	
						3,7	6,92	
Ha	10,53	7,41	5,7	11,98				

AM : 6,68 ± 2,74

Tabelle 8: Kreatininausscheidung der einzelnen Neugeborenen an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/kg Körpergewicht (=Koeffizient).
Vergl. Abb. 2.

Name	Ausscheidungswerte							
Schm	10,48	12,04	15,08	11,04				
Sp	12,87	17,75	16,65	11,26				
Schw	14,66	12,71	12,54	13,61	11,8	16,38		
Wi	10,83	12,03	10,71	8,4	10,1	12,95	13,35	10,23
Ha	10,84	8,44	16,03	13,14				16,41

AM: $12,77 \pm 2,45$

Tabelle 9: Phosphatausscheidung der einzelnen Neugeborenen an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/Tag. Vergl. Abb. 3.

Name	Ausscheidungswerte							
Schm	117,88	206,39	114,88	209,38	240,66			
Sp	220,96	261,01	383,37					
Schw	190,85	195,04	470,45	230,08	271,91			
Wi	339,99	385,08	343,45	415,22	430,52	717,8		
Ha	441,69	440,38	304,27	582,54	425,74	774,44		
				527,26	573,08			

AM : $363,5 \pm 164,2$

Tabelle 10: Phosphatausscheidung der einzelnen Neugeborenen an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/100 Harn. Vergl. Abb. 4.

Name	Ausscheidungswerte							
Schm	11,27	11,13	10,87	8,24	9,38			
Sp	11,46	19,41	19,81					
Schw	6,26	6,48	9,26	7,07	12,1	7,53	8,8	
Wi	8,09	8,44	7,13	11,6	9,86	11,17	11,02	
Ha	9,77	10,95	9,24	10,48	10,31	7,89	14,5	

AM : $11,08 \pm 3,06$

Wegen der "physiologischen Kreatinurie" der Säuglinge haben sich viele Autoren mit der Kreatinausscheidung dieser Altersstufen befaßt. Die Werte, die in der Literatur angegeben werden, schwanken beträchtlich, sie liegen zwischen dem Kreatinkoeffizienten von 0 und 17,0 mg/kg KGW. Daß diese Differenzen nicht ganz geklärt werden können, liegt wohl, wie früher ausgeführt, an den verschiedenen Faktoren, die in den Kreatinstoffwechsel eingreifen. Die von uns untersuchten Neugeborenen lagen mit dem Koeffizienten von 6,68 mg/kg KGW geringfügig über dem Wert der Frühgeborenen, was ihrem höheren Körpergewicht entsprach.

Auch über die Kreatininausscheidung der Neugeborenen fanden wir in der Literatur verschiedenerlei Angaben, die wohl mit bedingt waren durch die abweichenden Versuchsbedingungen. Während unser Mittelwert bei 12,77 mg/kg KGW lag, gaben AMBERG und MORRIL (2) einen Kreatinkoeffizienten von ca. 5,5 bis 9,9 und CATHERWOOD und STEARNS (15) einen solchen von 10,0 an. HARDING und GABLER (34) errechneten einen Koeffizienten von 5,0 bis 9,0 in der zweiten Lebenswoche und einen von 12,8 ab der 4. Lebenswoche. Ein genauer Mittelwert läßt sich also, wie aus diesen Werten ersichtlich wird, nicht angeben, was auch für die anderen Gruppen gilt.

Unsere Neugeborenen, die im Durchschnitt an Tagen jünger waren als unsere Frühgeborenen, schieden mit 363,5 mg etwas weniger Phosphate aus als diese. Da-

Tabelle 12: Kreatininausscheidung der einzelnen Säuglinge von 1-5 Mo. an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/kg Körpergewicht (=Koeffizient). Vergl. Abb. 2.

Name	Ausscheidungswerte							
Bi	8,94	14,46	20,15	14,92	14,71	20,35	13,0	15,02
He	12,69	13,69						13,28
Du	14,22	20,52	11,62	12,77	13,69	12,71	12,98	13,26
						11,41	11,72	21,45
St	9,48	16,27	16,92	19,05	14,4	16,05	14,95	14,05
								14,34

AM : $14,61 \pm 3,1$

Tabelle 13: Phosphatausscheidung der einzelnen Säuglinge von 1-5 Mo. an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/Tag. Vergl. Abb. 3.

Name	Ausscheidungswerte						
Bi	479,8	446,8	570,1	468,4	601,17	221,9	469,7
He	576,8						
Du	924,8	1132,2	1346,7	1367,1	1171,99	1119,3	1025,7
St	1672,0	845,0	911,7	895,5	1141,49	1075,1	

AM : $811,9 \pm 364,5$

Tabelle 14: Phosphatausscheidung der einzelnen Säuglinge von 1-5 Mo. an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/ccm Harn. Vergl. Abb. 4.

Name	Ausscheidungswerte						
Bi	14,96	13,59	15,17	12,39	13,27	7,1	10,92
He	13,76						
Du	28,84	33,04	35,57	30,99	24,68	25,31	36,27
St	33,46	37,62	27,93	32,85	37,62	28,8	

AM : $22,5 \pm 10,0$

HARDING und GABLER (34) errechneten für die Altersgruppe der Säuglinge von 1 bis 5 Monaten einen Kreatinkoeffizienten von 8,9 mg/kg KGW. Bei anderen Autoren schwankten die Werte zwischen 10,5 und 17,0; allerdings wurden diese Säuglinge mit reiner Kuhmilch ernährt. Unter Mittelwert von 7,88 mg/kg KGW kam dem von HARDING und GABLER nahe. Tabelle 11 zeigt, daß bei den einzelnen Säuglingen meist beträchtliche Schwankungen vorhanden waren.

Der Kreatininkoeffizient nach HARDING und GABLER (34) betrug 12,4; nach MARPLES und LEWINE (48) 13,2 und nach CATHERWOOD und STEARNS (15) 12,5 mg/kg KGW, wobei letztere Autoren die von ihnen untersuchten Kinder mit einer künstlich mit Eiweiß angereicherten Milch ernährten. Unser Durchschnittswert von 14,61 lag im Rahmen dieser Ergebnisse.

Vergleicht man die Kreatin- und die Kreatininwerte in der Literatur miteinander, so scheint es in der Kreatininausscheidung eine relativ stärkere Stabilität zu geben. Es darf aber nicht vergessen werden, daß beinahe alle Untersuchungen auf diesem Gebiet unter verschiedenerlei Versuchsbedingungen gemacht wurden; die meisten, um Einflüsse durch irgendwelche Mangelzustände aufzuklären. Dies erklärt auch, daß es verhältnismäßig wenig Ausscheidungswerte bei physiologischen Bedingungen gibt.

Bei den 4 untersuchten Kindern dieser Altersstufe fanden wir bei der Phosphatausscheidung Durchschnittswerte, die über dem Doppelten der vorhergehenden Gruppe lagen. Der Mittelwert der Gesamt-

ausscheidung lag bei 811,9 mg/Tag. Der in den beiden vorhergehenden Gruppen deutlich sichtbare Anstieg beinahe von Tag zu Tag war in dieser älteren Gruppe nicht zu erwarten; nach Tabelle 13 ist zu erkennen, daß es zwischen dem ersten und dem letzten Untersuchungstag keine Unterschiede in der Menge mehr gibt.

Das gleiche Bild ergibt sich bei der Konzentration dieser Altersklasse. Mit dem Mittelwert von 22,5 mg/ccm Harn lag der Durchschnitt ebenfalls über dem Doppelten der Neugeborenenengruppe. Tabelle 14 zeigt, daß der Jüngste Bi mit Werten von 7,1 und 15,17 noch unter dem Mittelwert lag. Er ist wegen dieser niedrigeren Konzentrationsfähigkeit eigentlich noch eher zu den Neugeborenen gehörig.

d) Säuglinge von 7 - 10 Monate:

Tabelle 15: Kreatinausscheidung der einzelnen Säuglinge von 7-10 Mo. an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/kg Körpergewicht (=Koeffizient). Vergl. Abb. 1.

Name	Ausscheidungswerte								
La	8,5	8,87	7,11	8,56	11,27	12,21	8,91	8,48	15,21
Me	7,86	10,32	12,79	8,35	5,5	14,8	15,71	14,56	10,68
Schn	7,25	6,24	9,22	8,5	7,6	5,87	8,22	7,7	8,21
								13,16	

AM : $9,87 \pm 2,95$

Tabelle 16: Kreatininausscheidung der einzelnen Säuglinge von 7-10 Mo. an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/kg Körpergewicht (=Koeffizient). Vergl. Abb. 2.

Name	Ausscheidungswerte								
La	14,95	16,15	16,7	17,93	14,45	18,28	10,91	13,81	
								16,6	
Me	8,71	12,1	23,34	18,71	10,73	15,72	16,18	9,51	
							22,8	13,79	
Schn	12,61	11,79	15,35	16,84	13,12	7,1	12,1	9,5	
							13,6	18,44	

AM : 14,86 $\pm$ 3,96

Tabelle 17: Phosphatausscheidung der einzelnen Säuglinge von 7-10 Mo. an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/Tag. Vergl. Abb. 3.

Name	Ausscheidungswerte								
La	508,87	304,84	440,3	284,11	434,9	363,66	748,77		
						533,59	615,16		
Me	467,62	484,87	628,53	470,92	265,28	366,3	524,55		
					744,24	737,43	1031,47		
Schn	492,75	478,51	424,26	146,9	1051,78	565,41	1298,94		
					558,84	833,1	1037,72		

AM : 576,47 $\pm$ 259,0

Tabelle 18: Phosphatausscheidung der einzelnen Säuglinge von 7-10 Mo. an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/ccm Harn. Vergl. Abb. 4.

Name	Ausscheidungswerte								
La	9,8	4,62	7,91	4,28	5,61	8,44	11,87	10,52	
								9,07	
Me	12,63	6,52	6,54	6,75	4,29	5,14	8,71	12,34	
							15,2	12,52	
Schn	22,52	13,6	8,82	8,26	5,92	11,95	10,16	17,08	
								16,91	

AM : 9,96 $\pm$ 4,36

Der von uns gefundene Kreatinkoeffizient von 9,87 mg/kg KGW lag noch etwas über dem Durchschnittswert der Säuglinge im Alter von 1 bis 5 Monaten. CLARK (17) beobachtete bei seinen untersuchten Säuglingen dieses Alters so große Schwankungen in der Kreatinausscheidung, daß er keine genaueren Werte angeben konnte. Bei HARDING und GABLER (34) fehlen leider die Werte in dieser Altersklasse, so daß wir keine Vergleichszahlen gefunden haben. Lediglich ROUGICHITCH (69) gab bei mit Kuhmilch ernährten Säuglingen einen Wert von 17,0 mg/kg KGW an, was wegen der Verschiedenheit der Nahrung nicht als Maß gelten kann.

Bei der Kreatininausscheidung ergab sich mit 14,86 mg/kg KGW ein Wert, der mit den bekannten aus der Literatur übereinstimmt. OHM (60) sah bei 5 Säuglingen im entsprechenden Alter eine durchschnittliche Ausscheidung von 15,5 mg/kg KGW; MARPLES und LEWINE (48) eine von 13,2 und HARDING und GABLER (34) Werte zwischen 12,1 und 12,8 mg/kg KGW. Waren in den früheren Gruppen noch geringe Ansätze einer Abhängigkeit vom Alter erkennbar, so lagen die Schwankungsbreiten bei unseren Kindern, wie Tabelle 16 zeigt, jetzt so ziemlich auf einer Ebene.

Bei der Untersuchung der Phosphatausscheidung fiel diese Altersstufe insofern auf, als die Ergebnisse unter dem zu erwartenden Wert lagen. Mit 576,47 mg/Tag lag die Ausscheidung an Phosphaten sogar noch unter dem Mittelwert der jüngeren Grup-

pe der 1 bis 5 Monate alten Säuglingen. Auffällig waren nicht nur die niedrigen Durchschnittswerte, sondern auch die extrem hohen Schwankungen bei den einzelnen Kindern.

Ein ähnliches Bild erhielten wir bei der Phosphatkonzentration dieser Altersgruppe. Hier war der Mittelwert 9,96 mg/ccm Harn, also der niedrigste Konzentrationswert, der überhaupt von uns beobachtet wurde. Dabei fiel kein einziges Kind aus dem Rahmen, sondern alle Kinder boten das gleiche Bild.

Ganz erklärlich ist dieser Befund nicht. Wir hatten diese 3 Kinder aus einem Heim unter den praktisch gleichen Bedingungen wie alle anderen untersuchen können; es waren Kinder, die alle drei völlig gesund waren. Vielleicht liegt die Ursache mit darin, daß diese Altersstufe an sich schwer zu untersuchen ist, da diese Kinder nicht mehr so ruhig in ihren Bettchen liegen wie die jüngeren Säuglinge.

e) Kleinkinder von 16 - 22 Monate:

Tabelle 19: Kreatinausscheidung der einzelnen Kleinkinder von 16-22 Mo. an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/kg Körpergewicht (=Koeffizient). Vergl. Abb. 1.

Name	Ausscheidungswerte				
E	8,85	16,6	13,74	12,78	12,78
Dud	12,57	21,41	19,72	16,72	
AM : 15,02 $\pm$ 3,1					

Tabelle 20: Kreatininausscheidung der einzelnen Kleinkinder von 16-22 Mo. an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/kg Körpergewicht (*Koeffizient). Vergl. Abb. 2.

Name	Ausscheidungswerte				
E	16,08	19,3	14,91	13,35	16,1
Dud	16,96	14,08	15,22		

AM : $15,75 \pm 1,7$

Tabelle 21: Phosphatausscheidung der einzelnen Kleinkinder von 16-22 Mo. an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/Tag. Vergl. Abb. 3.

Name	Ausscheidungswerte				
E	802,01	1004,83	1245,46	959,3	1023,45
Dud	1022,32	1108,12	1146,94	1156,02	1259,72
					1131,38

AM : $1072,2 \pm 120,5$

Tabelle 22: Phosphatausscheidung der einzelnen Kleinkinder von 16-22 Mo. an verschiedenen Tagen, berechnet in mg/Tag. Vergl. Abb. 4.

Name	Ausscheidungswerte				
E	27,84	33,41	22,54	21,0	22,39
Dud	21,4	22,85	18,93		

AM : $23,25 \pm 4,1$

Das in dieser Altergruppe zu erwartende Absinken des Kreatinkoeffizienten trat bei unseren Kindern noch nicht zutage. Im Gegenteil, mit 15,02 mg/kg KGW zeigten sie den höchsten Durchschnittswert von allen unseren untersuchten Gruppen. Ob die Nahrung als Ursache in Frage kam (Vitamin E-Mangel), konnte nicht

sicher geklärt werden, da die beiden Kinder am Ende unserer Untersuchungsreihe vorzeitig entlassen werden mußten.

Vergleichszahlen für die Kreatininausscheidung sind in der Literatur sehr selten. KLEINSCHMIDT (43) gab für die spätere Kindheit einen Kreatininkoeffizienten von 15,8 mg/kg KGW an, ohne das Alter näher zu spezifizieren. Unser Mittelwert von 15,75 mg/kg KGW entsprach dieser Angabe; da wir nur zwei Kinder dieser Altersstufe untersuchten, lag der höchste und niedrigste Wert verhältnismäßig eng zusammen.

Bei der Phosphatausscheidung stiegen die Durchschnittswerte wieder sprunghaft an, besonders bei der Gesamtausscheidung. Mit 1072,2 mg/Tag fanden wir die höchste Ausscheidung unserer Untersuchungen überhaupt. Selbstverständlich war auch bei dieser Altersgruppe der tägliche Anstieg, wie wir ihn bei den jüngeren Kindern sahen, nicht mehr zu bemerken.

Bei der Untersuchung der Phosphatkonzentration ergab sich mit 23,25 mg/ccm Harn ein Durchschnitt, der nicht wesentlich über dem der Gruppe der 1 bis 5 Monate alten Säuglinge lag. Die hohen Schwankungen der vorhergehenden Altersstufen waren bei diesen beiden Kindern wieder ausgeglichen.

Zusammenfassung:

Zusammenfassend kann zu diesem Kapitel gesagt werden, daß unsere Beobachtungen, was die Werte betrifft, im Einklang mit den Befunden der Literatur stehen. Dagegen haben wir die bei manchen Autoren

(z.B.TALBOT(85) gefundene Gleichgewicht in der Kreatininausscheidung nicht sehen können, wie auch größere Schwankungen beim Kreatinkoeffizienten zu bemerken waren. Den von TALBOT (85) gemachten Vorschlag, auf Grund der Kreatininausscheidung eine genauere und informativere Grundumsatzbestimmung als die bisher übliche in der Hand zu haben, können wir deshalb nicht bejahen.

Da es keine Untersuchungen bisher gab, die sich mit der gleichen Methodik über die Altersperioden von Geburt bis zum Kleinkind erstreckten, seien unsere Ergebnisse noch kurz zusammengefaßt:

Tabelle 23: Kreatininausscheidung der verschiedenen Altersgruppen, berechnet in mg/kg/Tag.

Gruppe	n	AM	σ
a)Frühgeborene	16	5,6	2,55
b)Neugeborene	24	6,68	2,74
c)Säuglinge 1-5 Mo.	28	7,88	3,13
d)Säuglinge 7-10 Mo.	29	9,87	2,95
e)Kleinkinder 16-22 Mo.	9	15,02	3,1

(n = Zahl der einzelnen Untersuchungen;

AM = Werte der Kreatininausscheidung

σ = Streuung ¹⁾)

- 1) Die Berechnung der Streuung σ erfolgte nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{(Ex)}{n} \quad (Ex) = \text{Summe aller Einzelwerte } x_1 \ x_2 \ ..x_n$$

$$= \frac{E(x-\bar{x})^2}{n-1} \quad E(x-\bar{x})^2 = \text{Summe aller Differenzen zwischen den Einzelwerten von } x \text{ und dem arithmetischen Mittel } \bar{x}.$$

Diese σ -Berechnungen wurden nach dem fortlaufenden Summierungsverfahren durchgeführt.

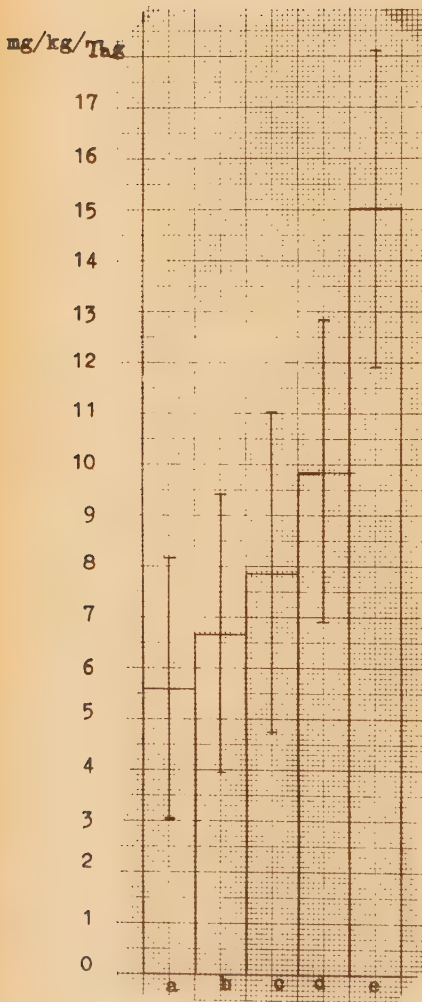


Abb. 1: Kreatinausscheidung der verschiedenen Altersstufen, berechnet in mg/kg/Tag. (=Koeffizient)
Vergl. Tabelle 23.

(a=Frühgeborene; b=Neugeborene; c=Säuglinge von 1-5 Mo.; d=Säuglinge von 7-10 Mo.; e=Kleinkinder von 16-22 Mo.)

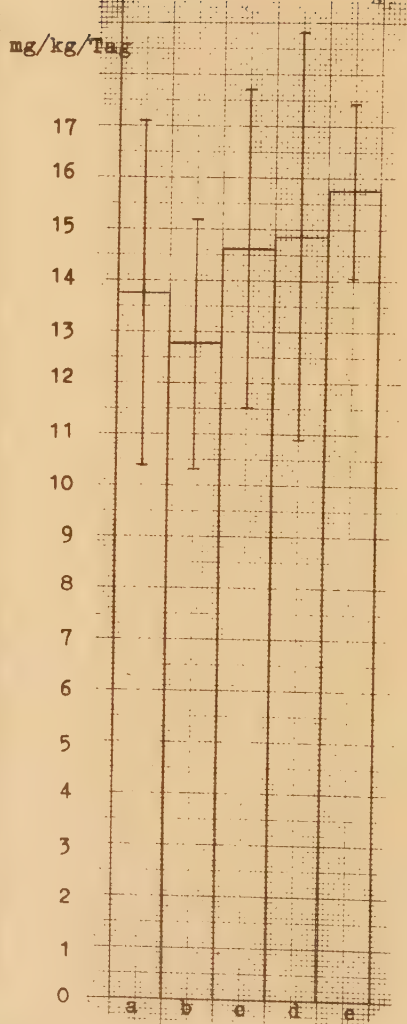


Abb. 2: Kreatininausscheidung der verschiedenen Altersstufen, berechnet in mg/kg/Tag. (=Koeffizient)
Vergl. Tabelle 24.

Tabelle 24: Kreatininausscheidung der verschiedenen Altersgruppen, berechnet in mg/kg/Tag.
Vergl. Abb. 2.

Gruppe	n	AM	σ
a) Frühgeborene	20	13,75	3,36
b) Neugeborene	27	12,77	2,45
c) Säuglinge 1-5 Mo.	31	14,61	3,1
d) Säuglinge 7-10 Mo.	29	14,86	3,96
e) Kleinkinder 16-22 Mo.	8	15,75	1,7

(Anmerkungen siehe Tab. 23)

Bei der Phosphatausscheidung sahen wir sowohl bei der Gesamtposphatausscheidung wie auch bei der Phosphatkonzentration mit der Ausnahme von einer Gruppe die erwarteten Werte. Mit zunehmendem Alter steigen sowohl die mengenmäßige Ausscheidung wie auch die Konzentration an. Dies sei zum Schluß nochmals kurz zusammengestellt:

Tabelle 25: Phosphatausscheidung der verschiedenen Altersgruppen, berechnet in mg/Tag.
Vergl. Abb. 3.

Gruppe	n	AM	σ
a) Frühgeborene	20	388,68	142,0
b) Neugeborene	27	363,5	164,2
c) Säuglinge 1-5 Mo.	21	811,9	364,5
d) Säuglinge 7-10 Mo.	29	576,47	259,0
e) Kleinkinder 16-22 Mo.	11	1072,2	120,5

(Anmerkungen siehe Tab. 23)

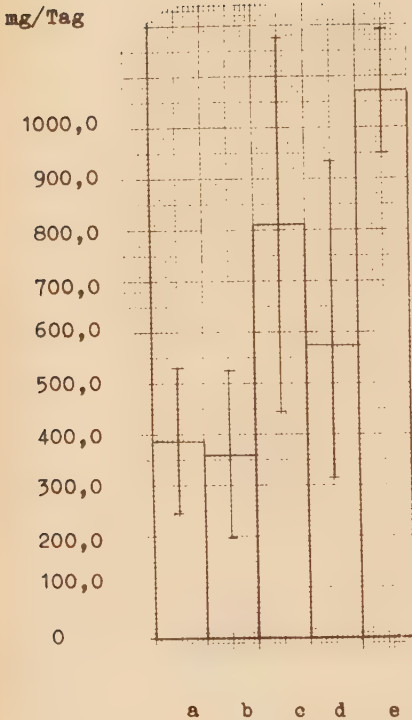


Abb.3: Phosphatausscheidung der verschiedenen Altersstufen, berechnet in mg/Tag. Vergl. Tabelle 25.

(a=Frühgeborene; b=Neugeborene; c=Säuglinge von 1-5 Mo.; d=Säuglinge von 7-10 Mo.; e=Kleinkinder von 16-22 Mo.)

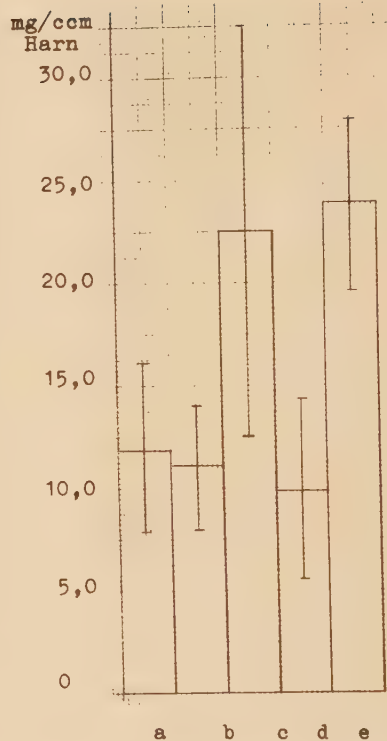


Abb.4: Phosphatausscheidung der einzelnen Altersstufen, berechnet in mg/ccm Harn (= Konzentration) Vergl. Tabelle 26.

Tabelle 26: Phosphatausscheidung der verschiedenen Altersgruppen, berechnet in mg/ccm Harn (=Konzentration). Vergl. Abb. 4

Gruppe	n	AM	σ
a) Frühgeborene	20	11,94	4,14
b) Neugeborene	29	11,08	3,06
c) Säuglinge 1-5 Mo.	21	22,5	10,0
d) Säuglinge 7-10 Mo.	28	9,96	4,36
e) Kleinkinder 16-22 Mo.	8	23,25	4,1

(Anmerkungen siehe Tabelle 23)

TAGESPERIODISCHE VERÄNDERUNGEN; EIGENE ERGEBNISSE.

Da wir der größeren Genauigkeit wegen in vierstündigen Abständen die Ausscheidungen untersuchten, lag es auf der Hand, die tagesperiodischen Veränderungen dieser Ausscheidungen im Rahmen dieser Arbeit nachzuprüfen. Um den Beginn einer eventuellen tagesperiodischen Veränderung festzustellen, haben wir unsere Gruppen so ausgewählt, daß die Altersstufen möglichst lückenlos ineinander übergingen. Es war von vornherein anzunehmen, daß die beiden untersten Altersstufen keine Zeichen einer Periodik aufweisen würden; um ein vollständiges Bild zu bekommen, haben wir diese Gruppen in gleicher Weise wie die Älteren untersucht. Im Gegensatz zu den Versuchen anderer Autoren, die nachts nur Durchschnittswerte errechneten, haben wir auch nachts in 4-stündigen Perioden die Ausscheidung kontrolliert.

a) Kreatin:

Die meisten Autoren beschränken sich bei ihren Untersuchungen über eine Rhythmik auf die Beobachtung der Kreatininausscheidung; lediglich bei ROUGITCH (69) ergab sich eine völlige Unregelmäßigkeit in der Kreatinausscheidung, während bei der Kreatininausscheidung eine auffallende Konstanz zu sehen war. MAGEE (46) dagegen beobachtete, daß sich die Kreatinausscheidung mit der des Kreatinins direkt veränderte. In einzelnen Fällen gab es ein Zusammenfallen der Maxima der beiden Kurven; MAGEE fand dies aber nicht so beweisend, um den Schluß einer Periodik zu ziehen.

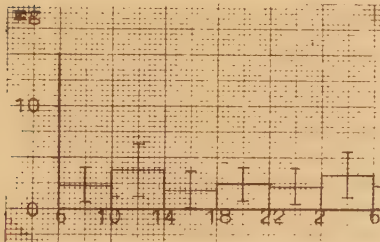
aa) Frühgeborene:

Tabelle 27: Kreatinausscheidung der Frühgeborenen
in mg in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
D	2,17	1,84	0,84	1,61	2,01	1,84
H	2,66	3,32	2,37	2,29	3,84	3,59
W	2,25	6,42	2,27	3,34	0,79	4,75
AM	2,36	3,86	1,83	2,41	2,21	3,39
G +	1,69	2,54	1,82	1,6	1,78	2,26

Abb.5: Kreatin-Gesamtmenge

(in mg) der Frühgeborenen in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.



Bei unseren jüngeren Gruppen sahen wir sowohl in der Kreatin- wie auch in der Kreatininausscheidung eine Beständigkeit. Bei den Frühgeborenen ragten die Zeiten 10-14 und 2-6 Uhr leicht über die anderen. Zwischen 14-18 Uhr war eine kleine Senke zu bemerken, die aber ohne besondere Bedeutung erschien. Ein Blick auf die Werte der einzelnen Kinder zeigt eine völlige Unregelmäßigkeit.

bb) Neugeborene:

Abb.6: Kreatin-Gesamtmenge

(in mg) der Neugeborenen in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.

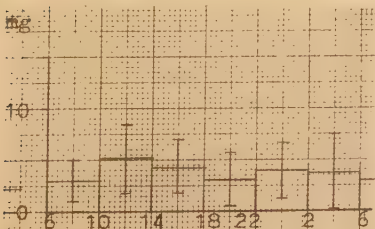


Tabelle 28: Kreatinausscheidung der Neugeborenen
in mg in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
Schm	1,74	5,28	4,55	3,41	4,65	2,16
Sp	0,61	2,16	1,69	1,71	1,36	1,24
Schw	2,17	4,96	2,91	2,06	3,92	2,01
Wi	4,76	4,85	4,55	3,86	4,51	5,08
Ha	5,73	8,52	8,16	4,89	5,29	8,15
AM	3,0	5,15	4,37	3,18	3,94	3,73
$\bar{x} \pm$	2,01	3,26	2,53	2,58	2,7	3,7

Bei den Neugeborenen war die Ausscheidung innerhalb der 4-Stunden-Perioden noch gleichmäßiger als bei den Frühgeborenen. Ein leichter Gipfelpunkt lag in der Zeit von 10-14 Uhr, ohne aber besonders hervorstechen. Diese Zeit war bei allen unserer Kinder außer Wi allgemein die Zeit der größten Ausscheidung, während zu den anderen Zeiten die Ausscheidungswerte wie bei den Frühgeborenen unregelmäßig waren.

cc) Säuglinge, 1 - 5 Monate alt:

Tabelle 29: Kreatinausscheidung der Säuglinge von
1-5 Mo.(in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
Bi	5,38	5,64	3,78	3,26	1,12	2,94
He	4,39	15,5	7,38	5,9	6,54	4,66
Du	8,41	13,71	9,41	8,23	10,4	13,19
St	6,25	7,79	5,8	6,21	7,37	7,89
AM	6,11	10,66	6,59	5,9	6,36	7,17
$\bar{x} \pm$	4,0	4,24	3,14	3,35	3,01	4,52

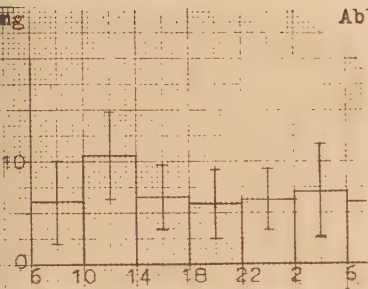


Abb.7: Kreatin-Gesamtmenge in mg der Säuglinge von 1-5 Mo. in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.

Dasselbe Bild wie bei der vorhergehenden Gruppe ergab sich bei den Kindern dieser Altersstufe. Wieder war der Gipfel von 10-14 Uhr vorhanden, diesmal höher über das Niveau emporragend. Wie auch in der vorigen Altersklasse war dieser Gipfel nicht durch die besonders hohe Ausscheidung eines einzelnen Säuglings um diese Zeit bedingt, sondern alle Kinder ohne Ausnahme haben zu dieser Zeit ihre höchste Kreatinausscheidung gehabt. Eine ausgesprochene Senke war dagegen nicht zu erkennen.

dd) Säuglinge, 7-10 Monate alt:

Tabelle 30: Kreatinausscheidung der Säuglinge von

7-10 Mo. (in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
La	8,77	12,05	9,51	7,39	14,01	12,45
Me	13,81	9,85	12,94	8,38	13,42	15,79
Schn	17,05	9,16	10,17	6,76	11,92	11,65
AM	13,21	10,35	10,87	7,51	13,12	13,3
$\bar{x} \pm$	7,62	5,18	6,68	4,17	7,98	7,7

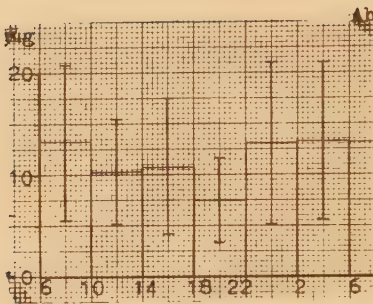


Abb. 8: Kreatin-Gesamtmenge

in mg der Säuglinge von 7-10 Mo. in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.

Diese Altersgruppe näherte sich mit der Verlaufsförmigkeit ihrer Kreatin-Kurve mehr der des Kreatinins, wie wir später sehen werden. Die Erhebung von 10-14 Uhr, die wir bisher sahen, verschob sich auf eine Periode früher, und die durchschnittliche nächtliche Menge war höher als die des Tages. Die Senke von 18-22 Uhr erscheint bedeutungslos, doch der Vergleich mit der folgenden Altersstufe zeigt, daß auch bei dieser um diese Zeit eine verminderte Ausscheidung einsetzte. Diese Senke war bei allen unserer Kinder dieser Gruppe vorhanden.

ee) Kleinkinder, 16 - 22 Monate alt:

Tabelle 31: Kreatinausscheidung der Kleinkinder von 16 - 22 Mo. (in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
E	18,37	38,9	31,19	11,84	27,77	46,49
Dud	35,74	38,29	47,51	26,71	29,15	40,61
AM	27,05	38,59	39,35	19,27	28,46	43,55
G ±	12,34	14,47	17,2	6,64	10,99	16,61

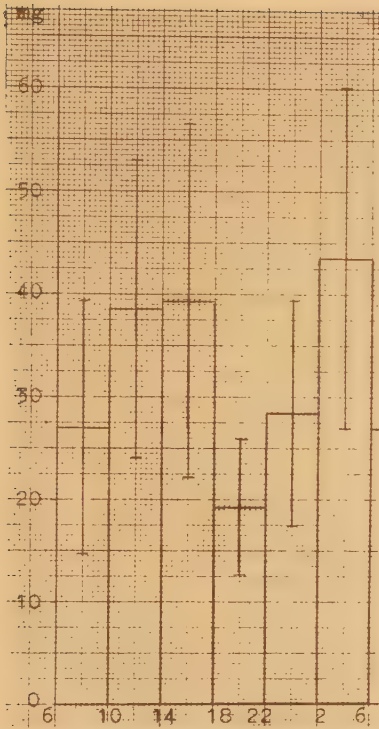


Abb.9: Kreatin-Gesamtmenge
in mg der Kleinkinder
von 16-22 Mo. in 4-Stun-
den-Perioden, darge-
stellt in Säulen. Die
Streuung wird durch
Pfeile dargestellt.

Durch die physiologisch hohen Werte der Kreatin-
ausscheidung wurden die Höhen und Tiefen bei den
Kleinkindern deutlicher. Der niedrige Wert in der
Zeit von 18-22 Uhr blieb bestehen; beide untersuchten
Kinder zeigten diese Senke. Der breite nächtliche
Gipfel der vorigen Gruppe wurde jetzt zu einer Erhe-
bung in der Zeit von 2-6 Uhr; eine zweite Erhebung
schob sich mittags von 10-14-18 Uhr ein. Der Ver-
gleich mit der Kreatininkurve ergibt das gleiche
Aussehen beider Verläufe.

Eine Bejahung der rhythmischen tagesperiodischen Veränderung erscheint bei der Kreatinausscheidung gewagt. Zwar scheint es sicher, daß ab dem Alter von 7 bis 10 Monate eine Senke abends eintritt, die bei dieser Gruppe noch am frühen Abend liegt und sich dann mehr in die Nacht verschiebt. Dagegen ist schon ab der Gruppe der Frühgeborenen die morgendliche Erhebung um 10 Uhr zu beobachten; doch gerade diese Tatsache, daß die Erhebung schon im frühesten Entwicklungsalter eintritt, wo mit keiner Rhythmik zu rechnen ist, zieht eine echte Periodik sehr in Frage.

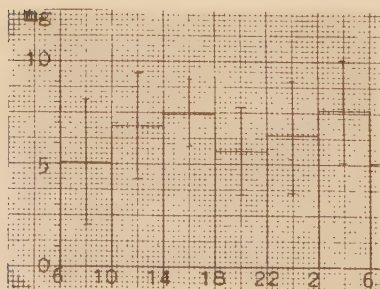
b) Kreatinin:

aa) Frühgeborene:

Tabelle 32: Kreatininausscheidung der Frühgeborenen
(in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
D	7,10	7,40	9,25	4,03	8,89	7,81
H	4,24	5,58	5,64	4,87	6,74	6,21
W	3,95	7,39	7,50	8,02	3,51	8,96
AM	5,10	6,79	7,46	5,64	6,38	7,66
6 ±	3,13	2,56	1,62	2,13	2,78	2,5

Abb.10: Kreatinin-Gesamtmenge



in mg der Frühgeborenen in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.

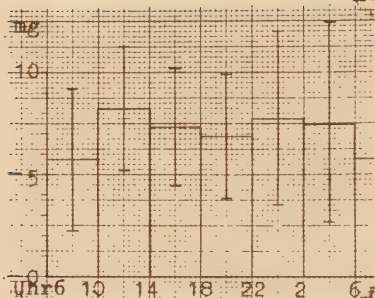
Wie ein Blick auf Tabelle 32 zeigt, bewegten sich die einzelnen Werte der 4-Stunden-Portionen ziemlich auf gleicher Höhe, wobei die einzelnen Kinder untereinander sehr verschiedene Werte zeigten. Während beim Durchschnitt eine kleinere Erhebung um 14-18 Uhr und von 2-6 Uhr zu sehen war, die bereits schon in den vorhergehenden Portionen begann, hatte H diese Erhebung von 22-2-6 Uhr, D eine Nachmittagserhebung von 14-18 Uhr und W eine von 18-22 Uhr und eine zweite von 2-6 Uhr. Im gesamten gesehen schien lediglich während der Zeit von 6-10 Uhr allgemein eine niedrigere Ausscheidungsquote vorhanden zu sein, ohne daß bereits von einer allgemein gültigen tagesperiodischen Veränderung zu sprechen ist.

bb) Neugeborene:

Tabelle 33: Kreatininausscheidung der Neugeborenen
(in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
Schm	3,25	7,89	6,83	5,64	8,24	6,76
Sp	4,21	7,37	6,19	6,58	3,85	7,13
Schw	7,36	8,58	6,39	8,23	7,61	3,81
Wi	9,43	7,87	8,47	8,09	10,54	9,95
Ha	4,37	9,42	8,67	5,78	8,63	9,76
AM	5,72	8,22	7,31	6,86	7,77	7,48
G +	3,47	3,02	2,85	3,03	4,22	4,84

Abb.11: Kreatinin-Gesamtmenge



in mg der Neugeborenen
in 4-Stunden-Perioden,
dargestellt in Säulen.
Die Streuung wird durch
Pfeile dargestellt.

Ein ähnliches gleichmäßiges Bild wie vorher bei den Frühgeborenen ergab sich bei unseren Neugeborenen. Auch hier sahen wir die etwas geringere Ausscheidung von 6-10 Uhr, die bei den einzelnen Kindern aber nicht gleichmäßig lag. Die vorher beobachtete Erhebung von 14-18 Uhr und 2-6 Uhr war diesmal jeweils um eine 4-Stunden-Portion vorgeschoben, also auf 10-14 und 22-2 Uhr, wobei in den folgenden 4 Stunden jeweils nur ein leichter Abfall erfolgte, um dann in den niedrigsten Wert in der Zeit von 6-10 Uhr überzugehen.

cc) Säuglinge von 1 - 5 Monaten:

Tabelle 34: Kreatininausscheidung der Säuglinge von
1-5 Mo. (in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
Bi	8,55	9,36	7,19	8,94	6,07	8,3
He	4,82	7,74	8,75	7,54	7,03	7,39
Du	14,66	12,31	13,04	12,24	11,51	19,83
St	15,94	14,54	11,9	13,09	13,39	18,51
AM	10,99	10,99	10,22	10,45	9,5	13,51
$\bar{x} \pm$	4,95	4,96	4,06	5,3	4,94	6,02

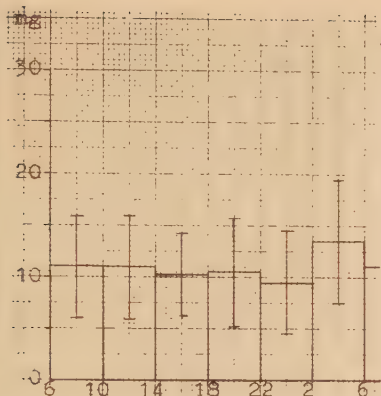


Abb.12: Kreatinin-Gesamtmenge in mg der Säuglinge von 1-5 Mo. in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.

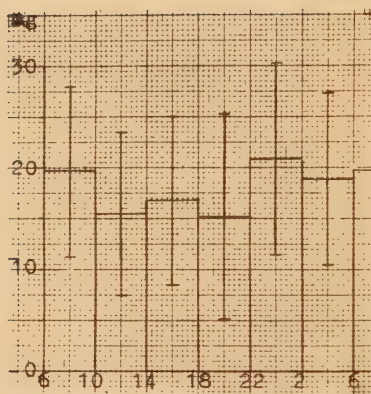
Daß es fehl am Platze wäre, die bei den beiden vorhergehenden Gruppen beobachtete Senke am Morgen als ein eventueller Beginn einer Rhythmik anzusprechen, zeigte uns das Bild dieser Altersgruppe. Hier sahen wir eine von morgens bis in die frühe Nacht hineinreichende Gleichheit in der Ausscheidung, die mit wenigen Ausnahmen bei allen unseren Kindern dieser Gruppe bestand. Erst nachts erhob sich nach einer leichten Senke die Kurve zu einem kleineren Gipfel bei 2-6 Uhr.

dd) Säuglinge, 7 - 10 Monate alt:

Tabelle 35: Kreatininausscheidung der Säuglinge von 7-10 Mo. (in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
La	17,4	15,8	11,9	17,1	22,3	16,6
Me	20,6	15,0	17,0	16,7	17,4	17,9
Schn	21,0	15,8	21,5	11,7	23,1	22,3
AM	19,7	15,5	16,8	15,2	20,9	18,9
G ±	8,39	8,03	8,22	10,08	9,43	8,35

Abb.13: Kreatinin-Gesamtmenge



in mg der Säuglinge
von 7-10 Mo. in
4-Stunden-Perioden,
dargestellt in Säulen.
Die Streuung wird
durch Pfeile darge-
stellt.

Eine etwas unterschiedlichere Verlaufsform wie bisher zeigte die Ausscheidungskurve dieser Altersstufe. Hier sahen wir eine etwas höhere Nachtausscheidung ab 22 Uhr, die sich auch noch auf den Morgen bis 10 Uhr ausbreitete. Dem gegenüber stand die gleichmäßige niedrigere Tagesausscheidung von 10-22 Uhr. Sehen wir uns die Durchschnittswerte der einzelnen Kinder an, so bemerken wir bei allen Dreien eine dem Durchschnitt entsprechende Kurve.

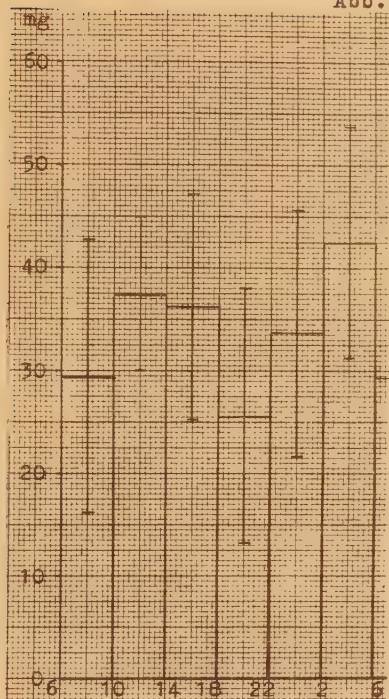
ee) Kleinkinder von 16 - 22 Monate:

Tabelle 36: Kreatininausscheidung der Kleinkinder von
16-22 Mo. (in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
E	20,64	40,43	36,0	18,82	37,13	44,28
Dud	38,23	34,37	36,53	32,42	30,12	40,84
AM	29,43	37,4	36,26	25,62	33,62	42,56
G ±	13,25	7,52	10,92	12,42	12,01	11,32

Abb.14: Kreatinin-Gesamtmenge

in mg der Kleinkinder
von 16-22 Mo. in
4-Stunden-Perioden,
dargestellt in Säulen.
Die Streuung wird durch
Pfeile dargestellt.



Einen zweigipfligen Verlauf nahm die Ausscheidung bei unseren Kleinkindern. Die Nachterhebung war zwar kürzer, aber sie blieb zwischen 2-6 Uhr bestehen, während zwischen 10-14-18 Uhr eine zweite Erhebung folgte, die den nächtlichen Gipfel aber nicht ganz erreichte. Zwischen den beiden Erhebungen war von 18-22 Uhr eine deutliche Senke zu bemerken. Der nächtliche Anstieg war bei beiden Kindern deutlich zu erkennen, während die Tageserhebung bei Dud nicht so deutlich zum Ausdruck kam.

SCHULTZ (72) hatte bei seinen Untersuchungen eine andere Zeiteinheit als wir gewählt. Er hatte tagsüber in zweistündigen Abständen den Harn unter-

sucht und von der Nachtausscheidung nur den Durchschnittswert errechnet. Deshalb ist es schwer, Vergleiche zu ziehen. Der Autor fand drei Gipfel in der Ausscheidung, von 9-11 Uhr, von 15-17 Uhr und von 21-23 Uhr. Wenn wir unsere beiden letzten Altersgruppen zum Vergleich heranziehen wollen, so könnte der erste Gipfel von 9 bis 11 Uhr ungefähr in die Erhebung bei unseren Kleinkindern von 10 bis 14 Uhr fallen. Die Säuglinge von 7-10 Monaten haben zu dieser Zeit dagegen eine ausgesprochene Senke. Der zweite Gipfel wurde von SCHULTZ um 15-17 Uhr beobachtet. Um diese Zeit haben auch unsere beiden letzten Altersgruppen Erhebungen. Der dritte Gipfel von 21-23 Uhr gleicht in etwa dem von 22-2 Uhr bei den Säuglingen von 7-10 Monaten, während bei unseren Kleinkindern ein langsamerer Anstieg erfolgt, der seinen Gipfelpunkt erst früh von 2-6 Uhr hat.

Bei unseren jüngeren Gruppen können wir uns der Ansicht von ROUGICHITCH (69) anschließen, der bei ihnen eine Konstanz in der Ausscheidung feststellte, die auch wir sahen, besonders in den Tagesportionen.

Zusammenfassend sind wir der Meinung von MAGEE (46), der wegen der doch vorhandenen Unterschiede den Schluß einer Rhythmik nicht zu ziehen wagt. Zumindest ist dies bei den Kindern bis zu 10 Monaten der Fall, wogegen ab dem 16. Monat eine periodische Veränderung eintreten könnte, ohne daß dies im Rahmen dieser Arbeit völlig bewiesen werden kann.

c) Phosphor-Gesamtausscheidung:

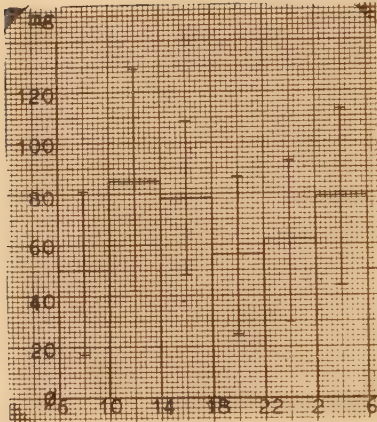
Ähnlich wie bei den Untersuchungen über Kreatinin-Kreatinausscheidung gibt es nur wenig veröffentlichte Beobachtungen über rhythmische Veränderungen in der Phosphor-Gesamtausscheidung bei Säuglingen. Schon die Beobachtungen von MILLS und STANDBURY (56) über den Einfluß von Lage und Schlaf auf die Phosphat-rhythmik lassen den Schluß zu, etwaige periodische Veränderungen bei Erwachsenen nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse bei Säuglingen zu übertragen. Nach den Untersuchungen, die von verschiedenen Autoren, besonders von BENEKE (4) angestellt wurden, kristallisierte sich heraus, daß ein Minimum in der Phosphatausscheidung morgens und ein darauffolgender Anstieg mit einem Maximum am frühen Nachmittag zu erwarten war, worauf dann die Werte wieder langsam absanken. Verschiedene Autoren (STARLINGER (82), SPECK (81) sprechen von der hohen Phosphatausscheidung nachts.

aa) Frühgeborene:

Tabelle 37: Gesamt-Phosphatausscheidung der Frühgeborenen (in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
D	64,48	82,81	94,17	42,56	41,71	51,13
H	40,61	68,75	79,44	58,84	79,57	80,13
W	43,5	106,04	61,95	68,1	64,4	106,05
AM	49,53	85,87	78,52	56,5	61,89	79,1
$\bar{x} \pm$	31,76	43,68	30,26	31,0	31,08	34,54

Abb.15: Gesamt-Phosphataus-



scheidung(in mg) der Frühgeborenen in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.

Bei den Werten dieser Altersgruppe fielen 2 Gipfel in der Zeit von 10-14-18 Uhr und von 2-6 Uhr auf. Wenn wir die von BENEKE (4) aufgestellte Kurve als Norm nehmen und sie mit unseren Werten vergleichen, so ergab sich die Übereinstimmung der beiden Kurven am frühen Morgen. Unser Minimum lag zwischen 6-10 Uhr, das von BENEKE gefundene um 7-10 Uhr. In den folgenden Stunden sahen wir den erwarteten Anstieg, wie ihn BENEKE bei Erwachsenen beschrieb; die Gipfel der beiden Kurven konnten aber nicht genau übereinander liegen wegen der verschiedenen gewählten Zeiten. BENEKE untersuchte in dreistündigen Abständen, wir in vierstündigen. Für nachts lagen auch bei Erwachsenen keine genaueren Verlaufswerte vor; wir haben in dieser Gruppe in der Periode vor dem Minimum, also von 2-6 Uhr einen erneuten Gipfel gefunden.

bb) Neugeborene:

Tabelle 38: Gesamt-Phosphatausscheidung der Neugeborenen (in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
Schm	40,77	32,9	24,3	15,93	23,11	49,29
Sp	46,37	39,17	62,54	34,24	38,93	41,39
Schw	32,23	63,32	46,34	54,9	62,2	26,42
Wi	75,41	94,82	107,32	83,37	97,58	104,45
Ha	52,85	88,26	80,53	69,54	78,21	83,94
AM	49,53	63,69	64,21	51,6	60,01	61,1
$\bar{x} \pm$	35,87	36,35	50,58	39,54	36,1	43,3

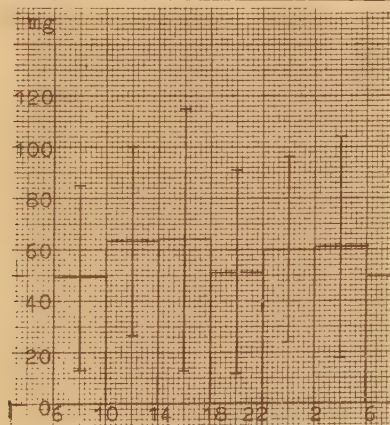


Abb.16: Gesamt-Phosphatausscheidung (in mg) der Neugeborenen in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.

Die von uns untersuchten Neugeborenen ergaben das gleiche Bild wie unsere Frühgeborenen. Wieder sahen wir das morgendliche Minimum mit dem folgenden breiten Plateau von 10-18 Uhr, dann in der nächsten Periode ein Absinken und darauf wieder ein Anstieg, diesmal mit breiterem Gipfel als bei der letzten Gruppe. Bei den einzelnen unserer Kinder war diese Verlaufsform im allgemeinen ebenfalls sichtbar, nur Schm zeigte mit der Senke von 10-22 Uhr und dem Gipfel von 2-10 Uhr eine Umkehr.

cc) Säuglinge, 1-5 Monate alt:

Tabelle 39: Gesamt-Phosphatausscheidung der Säuglinge
von 1-5 Mo. (in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
Name						
Bi	78,54	98,04	102,05	70,07	49,88	86,51
He	82,0	113,4	120,6	111,25	84,48	84,95
Du	168,74	212,34	186,13	192,19	178,72	229,24
St	187,04	213,73	162,26	149,22	259,73	291,85
AM	129,08	159,38	142,76	130,68	143,2	173,14
$\bar{x} \pm$	69,42	82,5	49,28	61,66	78,1	89,34

Abb.17: Gesamt-Phosphataus-

scheidung (in mg)

der Säuglinge von

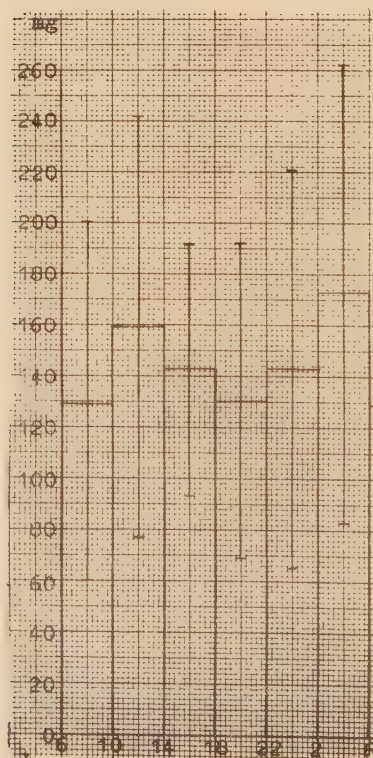
1-5 Mo. in 4-Stunden-

Perioden, dargestellt

in Säulen. Die

Streuung wird durch

Pfeile dargestellt.



Diese Gruppe fiel durch die höhere Gesamtausscheidung an Phosphaten gegenüber den vorigen Altersklassen auf. Interessanterweise wurde aber das eigentliche Bild der Kurve gegenüber den anderen nicht verändert, was dafür spricht, daß diese hohen Werte doch im Bereich des Physiologischen lagen. Der Wert von 18-22 Uhr kam nahe an das Minimum von morgens heran, während diesmal der nächtliche Gipfel im Ganzen gesehen höher war als der des späten Morgens. Dieses Mal hatten wir es auch mit schmalen Erhebungen zu tun, im Gegensatz zur letzten Altersstufe, bei der die Gipfel breiter angelegt waren.

dd) Säuglinge, 7-10 Monate alt:

Tabelle 40: Gesamt-Phosphatausscheidung der Säuglinge von 7-10 Mo. (in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
La	85,24	80,99	71,21	45,95	125,14	94,63
Me	127,44	86,4	103,26	88,75	108,19	111,0
Schn	195,31	104,86	116,64	74,51	123,6	145,75
AM	136,0	90,75	97,04	69,74	118,98	117,13
G ±	69,62	63,28	57,67	50,44	89,44	69,58

Diese Gruppe ragte aus den anderen wiederum durch ihre niedrigeren Werte heraus. Und diesmal stimmte die Verlaufsform dieser Kurve nicht mit dem Bild der anderen überein: Das Maximum lag am frühen Morgen, dann sank die Ausscheidung zum Minimum zwischen 18-22 Uhr ab, um dann wieder zum auch in dieser Gruppe vorhandenen Nachtgipfel emporzuklettern, dessen höchster Punkt in den Morgen verschoben war. Wie ein Blick auf Tabelle 40 zeigt, war der morgendliche

Gipfel und das Minimum am Nachmittag bei allen drei Kindern zu bemerken.

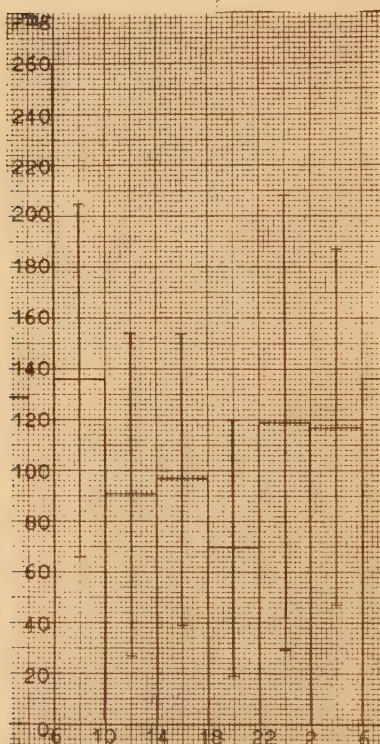
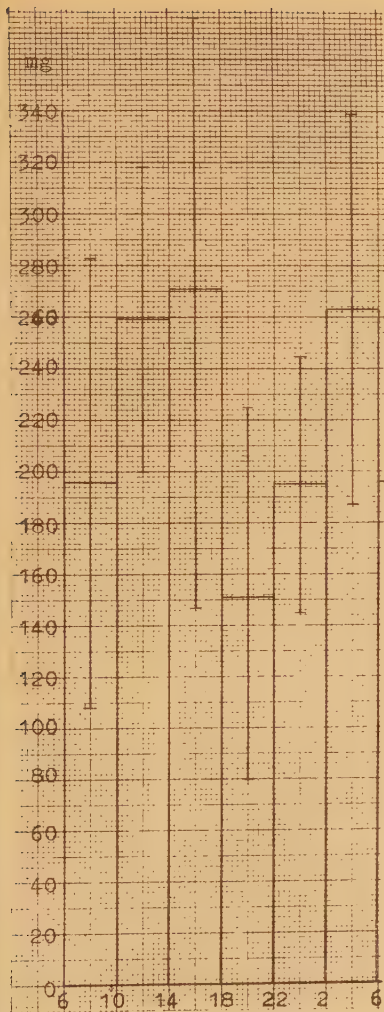


Abb.18: Gesamt-Phosphatausscheidung (in mg) der Säuglinge von 7-10 Mo. in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.

ee) Kleinkinder, 16-22 Monate alt:

Tabelle 41: Gesamt-Phosphatausscheidung der Kleinkinder von 16-22 Mo. (in mg) in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
E	114,01	225,94	208,3	83,92	179,89	251,32
Dud	277,52	292,19	334,82	219,3	210,64	274,77
AM	195,76	259,06	271,56	151,61	195,26	263,04
6 ±	87,51	58,97	124,3	71,35	49,88	76,14



▲ Abb.19: Gesamt-Phosphataus-
scheidung (in mg)
der Kleinkinder von
16-22 Mo. in 4-Stunden-
Perioden, dargestellt
in Säulen. Die
Streuung wird durch
Pfeile dargestellt.

Die Gesamttageswerte stiegen bei den Kleinkindern wieder an. Damit glich sich das Aussehen dieser Kurve wieder der der übrigen Gruppen außer dd an. Zwar war die Senke in der Morgenperiode höher als die Senke in der Zeit von 18-22 Uhr, doch haben wir wiederum den breiten Gipfel nach der Morgenperiode und den zweiten Gipfel nachts von 2-6 Uhr gefunden.

Vergleichen wir nun die Kurven der verschiedenen Altersklassen miteinander, ob eine Übereinstimmung zwischen ihnen besteht, so fällt vor allen Dingen die Senke in der Zeit zwischen 18 und 22 Uhr auf. Sie ist bei allen unseren Gruppen vorhanden. Ähnlich steht es mit der nächtlichen Erhebung. Während diese bei den Neugeborenen noch nicht deutlich ausgeprägt ist, kommt sie schon bei den an Tagen älteren Frühgeborenen deutlicher zum Vorschein, um dann bei den folgenden Gruppen teils als Erhebung, teils als Gipfel vorhanden zu sein. Das eben gesagte gilt in gleichem Maße auch für die Erhebung am Mittag, nur daß diese in der Gruppe der Säuglinge von 7-10 Monaten, die ja schon an anderer Stelle auffielen, nicht sichtbar ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die bei Erwachsenen bekannte Phosphatrhythmik auch bei den Säuglingen vorhanden ist. Nach einer geringen Ausscheidungsmenge nach dem Erwachen erfolgt ein Anstieg, der bis zum späten Nachmittag anhält. Dann kommt es zu einer erneuten Senke, in der Zeiteinheit von 18-22 Uhr, die von einem erneuten nächtlichen Anstieg abgelöst wird.

d) Phosphor-Konzentration:

aa) Frühgeborene:

Tabelle 42: Phosphat-Konzentration (mg/ccm Harn) der Frühgeborenen in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
D	1,85	3,24	2,66	2,75	2,3	2,54
H	2,3	2,01	1,86	1,87	2,26	1,93
W	1,56	1,98	1,33	2,33	2,92	1,79
AM	1,9	2,41	1,95	2,32	2,49	2,09
$\bar{x} \pm$	1,09	1,47	1,07	1,1	0,79	0,79

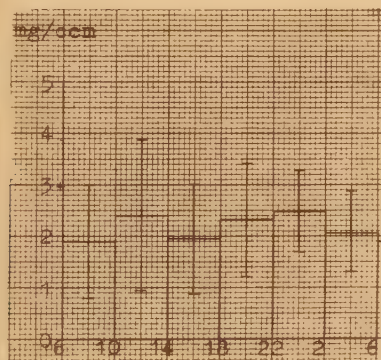


Abb. 20: Phosphat-Konzentration (mg/ccm Harn) der Frühgeborenen in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.

Das Aussehen der Kurven im Vergleich zu denen der Gesamtausscheidung war etwas verschieden. So gab es bei den Frühgeborenen im Gegensatz zur Gesamtausscheidung kein ausgesprochenes Minimum, und auch die Erhebungen ragten nicht über das Niveau heraus. Der von 2-6 Uhr beobachtete Gipfel der Gesamtausscheidung war jetzt in die Periode vorher, von 22-2 Uhr, gerückt; ein zweites Maximum lag in der Zeit von 10-14 Uhr, zu der gleichen Zeit wie in der Gesamtausscheidung. Dieser Gipfel schien aber, wie Tabelle 42 zeigt, nur durch die höhere Konzentration des Kindes D bedingt

zu sein.

bb) Neugeborene:

Tabelle 43: Phosphat-Konzentration (mg/ccm Harn) der
Neugeborenen in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
Schm	1,87	2,16	1,64	1,59	1,74	1,98
Sp	3,07	1,89	2,71	1,57	3,06	2,97
Schw	1,38	1,92	1,09	1,58	1,46	1,49
Wi	1,57	2,07	1,72	1,89	1,94	1,79
Ha	2,11	1,69	1,41	1,59	2,14	1,49
AM	2,0	1,95	1,71	1,64	2,07	1,94
$\bar{x} \pm$	0,95	0,76	0,7	0,63	0,96	0,92

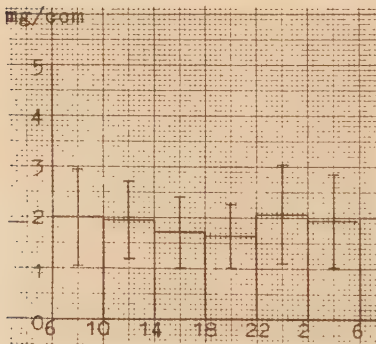


Abb. 21: Phosphat-Konzentration
(mg/ccm Harn) der
Neugeborenen in
4-Stunden-Perioden,
dargestellt in Säulen.
Die Streuung wird durch
Pfeile dargestellt.

Der Verlauf der Konzentration bei den Neugeborenen war durch seine Gleichmäßigkeit ausgezeichnet. Es war lediglich ein leichter Anstieg zwischen den Perioden 18-22 Uhr und 22-2 Uhr zu bemerken, auf den ein ganz leichtes Absinken die Nacht und den Morgen hindurch bis in den Nachmittag eintrat.

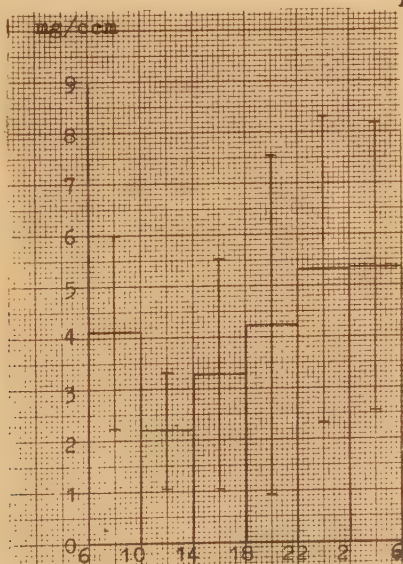
cc) Säuglinge, 1-5 Monate alt:

Tabelle 44: Phosphat-Konzentration (mg/ccm Harn) der Säuglinge von 1-5 Mo. in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
Bi	2,09	1,88	1,87	1,77	2,83	3,32
He	4,1	1,46	1,8	2,29	2,13	3,25
Du	4,92	3,13	4,21	6,19	5,65	6,97
St	5,32	2,33	5,3	6,74	10,65	7,94
AM	4,11	2,2	3,29	4,25	5,31	5,37
6 ±	1,87	1,13	2,22	3,33	2,99	2,81

Abb.22: Phosphat-Konzentration

(mg/ccm Harn) der Säuglinge von 1-5 Mo. in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.



Wiederum eine andere Verlaufsform als bei den beiden besprochenen Gruppen war bei dieser Altersklasse zu bemerken. Das Minimum lag bei 10-14 Uhr, der darauffolgende Anstieg führte zum Maximum in der Nacht von 22-2-6 Uhr, dem dann ein Abstieg nachfolgte.

dd) Säuglinge, 7-10 Monate alt:

Tabelle 45: Phosphat-Konzentration (mg/ccm Harn) der
Säuglinge von 7-10 Mo. in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
La	0,88	1,53	1,38	2,0	1,75	1,14
Me	1,2	1,81	1,66	1,98	1,47	1,62
Schn	2,09	2,32	2,46	3,22	2,7	3,13
AM	1,39	1,89	1,83	2,4	1,97	1,96
$\bar{x} \pm$	1,07	0,94	1,19	1,1	1,02	1,46

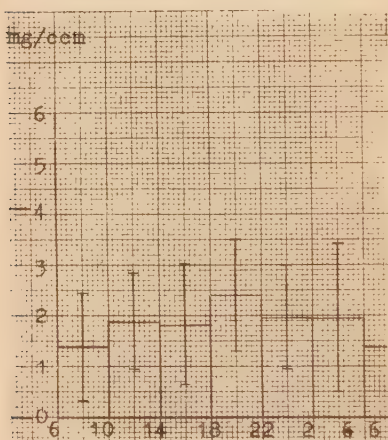


Abb. 23: Phosphat-Konzentration
(mg/ccm Harn) der
Säuglinge von 7-10 Mo.
in 4-Stunden-Perioden,
dargestellt in Säulen.
Die Streuung wird durch
Pfeile dargestellt.

Die 7-10 Monate alten Säuglinge ragten mit ihren Ergebnissen auch diesmal wie bei den anderen Untersuchungen aus den übrigen Altersklassen heraus. Vom Maximum um 18-22 Uhr (vergl. das um diese Zeit liegende Minimum der Gesamtphosphor-Kurve) erfolgte die Nacht hindurch ein Absinken der Konzentration zum Minimum in der Zeit von 6-10 Uhr (vergl. das Maximum der Gesamtausscheidung). Ein Blick auf Tabelle 45 zeigt die Gleichheit der Konzentration bei allen drei Kindern.

ee) Kleinkinder, 16-22 Monate alt:

Tabelle 46: Phosphat-Konzentration (mg/cem Harn) der Kleinkinder von 16-22 Mo. in 4-Stunden-Perioden.

Zeit Name	6 ⁰⁰	10 ⁰⁰	14 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	2 ⁰⁰
E	3,56	4,98	4,23	4,42	4,86	3,64
Dud	3,12	4,64	3,4	3,99	3,93	2,89
AM	3,34	4,81	3,81	4,2	4,39	3,26
$\bar{x} \pm$	1,14	0,93	1,09	1,34	1,33	1,0

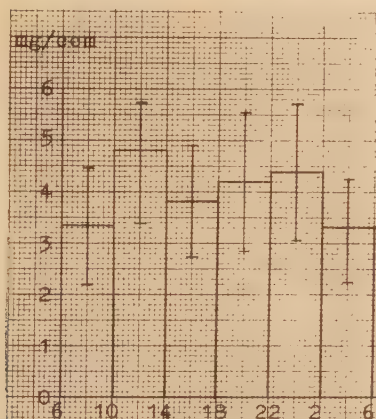


Abb.24: Phosphat-Konzentration (mg/cem Harn) der Kleinkinder von 16-22 Mo. in 4-Stunden-Perioden, dargestellt in Säulen. Die Streuung wird durch Pfeile dargestellt.

Die Konzentrationswerte der 16-22 Monate alten Kleinkinder glichen denen der Frühgeborenen. Wieder lag das erste Maximum der Kurve in der Zeit von 10-14 Uhr und das zweite nachts von 22-2 Uhr. In der Zeit von 2-6-10 Uhr war im Vergleich zu den anderen Werten eine Senke zu sehen. Beide Kinder dieser Gruppe zeigten dieses Bild.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Frage einer periodischen Tagesveränderung bei der Konzentration verneint werden muß. Es scheinen zwar einige Ansätze dazu vorhanden zu sein, sie können aber nicht als Beweise gelten.

Tabelle 47: Signifikanzprüfung der Maxima und Minima
der Gesamtausscheidung der von uns unter-
suchten Stoffe innerhalb von 24 Stunden.

a) Kreatin:

aa) Frühgeborene:

	Uhrzeit	Ausscheidung in mg $\bar{x} \pm$		t
Maximum	10 - 14	3,86	2,54	2,76 ^x
Minimum	14 - 18	1,83	1,82	

bb) Neugeborene

Maximum	10 - 14	5,15	3,26	2,75 ^x
Minimum	6 - 10	3,0	2,01	

cc) Säuglinge 1 - 5 Monate

Maximum	10 - 14	10,66	4,24	(2,53) ^x
Minimum	18 - 22	5,9	3,35	

dd) Säuglinge 7 - 10 Monate

Maximum	6 - 10	13,21	7,62	3,32 ^x
Minimum	18 - 22	7,51	4,17	

ee) Kleinkinder 16 - 22 Monate

Maximum	2 - 6	43,55	16,61	4,32 ^{xx}
Minimum	18 - 22	19,27	6,64	

b) Kreatinin:

aa) Frühgeborene

	Uhrzeit	Ausscheidung in mg $\bar{x} \pm$		t
Maximum	2 - 6	7,66	2,5	2,92 ^x
Minimum	6 - 10	5,1	3,13	

bb) Neugeborene

Maximum	10 - 14	8,22	3,02	2,85 ^x
Minimum	6 - 10	5,72	3,47	

cc) Säuglinge 1 - 5 Monate

Maximum	2 - 6	13,51	6,02	2,72 ^x
Minimum	22 - 2	9,5	4,94	

dd) Säuglinge 7 - 10 Monate

Maximum	22 - 2	20,9	9,43	(2,12) ^x
Minimum	18 - 22	15,2	10,08	

ee) Kleinkinder, 16 - 22 Monate

Maximum	2 - 6	42,56	11,32	3,19 ^x
Minimum	18 - 22	25,62	12,42	

c) Phosphat - Gesamtmenge:

	Uhrzeit	Ausscheidung in mg	$\bar{x} \pm$	t
aa) Frühgeborene				
Maximum	10 - 14	85,87	43,68	3,2 ^x
Minimum	6 - 10	49,53	31,76	
bb) Neugeborene				
Maximum	14 - 18	64,21	50,58	(1,26)
Minimum	6 - 10	49,53	35,87	
cc) Säuglinge, 1 - 5 Monate				
Maximum	2 - 6	173,14	89,34	(1,78)
Minimum	6 - 10	129,08	69,42	
dd) Säuglinge, 7 - 10 Monate				
Maximum	6 - 10	136,0	69,62	3,85 ^{xx}
Minimum	18 - 22	69,74	50,44	
ee) Kleinkinder, 16-22 Monate				
Maximum	14 - 18	271,56	124,3	(2,7) ^x
Minimum	18 - 22	151,61	71,35	

d) Phosphat - Konzentration:

	Uhrzeit	Ausscheidung in mg/ccm	$\bar{x} \pm$	t
aa) Frühgeborene				
Maximum	22 - 2	2,49	0,79	(1,89)
Minimum	6 - 10	1,9	1,09	
bb) Neugeborene				
Maximum	22 - 2	2,07	0,96	(1,48)
Minimum	18 - 22	1,64	0,63	
cc) Säuglinge, 1 - 5 Monate				
Maximum	2 - 6	5,37	2,81	5,2 ^{xx}
Minimum	10 - 14	2,2	1,13	
dd) Säuglinge, 7 - 10 Monate				
Maximum	18 - 22	2,4	1,1	3,36 ^x
Minimum	6 - 10	1,39	1,07	
ee) Kleinkinder, 16 - 22 Monate				
Maximum	10 - 14	4,81	0,93	3,86 ^x
Minimum	2 - 6	3,26	1,0	

Bei der Prüfung der Signifikanz der Maxima und Minima der Gesamtausscheidung der einzelnen Stoffe innerhalb von 24 Stunden ergab sich lediglich eine Bestätigung des bereits bei den einzelnen Kapiteln Gesagten.

Zu Tabelle 47:

Die Signifikanzprüfung von Mittelwertsunterschieden erfolgte mit Hilfe der t-Funktion nach der Formel:

$$t = \frac{M_1 + M_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

Dabei bedeuten M_1 und M_2 die zu untersuchenden Mittelwerte, σ_1 und σ_2 die zugehörigen Streuwerte, n_1 und n_2 die Anzahl der jeweiligen Einzelwerte.

Aus den errechneten t-Werten wurde in einer Tabelle die prozentuale Wahrscheinlichkeit p für die Zufallsbedingtheit der Differenzen abgelesen.

Es bedeuten:

$p < 0,1$ % Unterschied = sehr signifikant = Zahl ^{xx}

$p < 1$ % Unterschied = signifikant = Zahl ^x

$p \leq 5$ % Unterschied = wahrscheinlich
signifikant = (Zahl)^x

$p > 5$ % Unterschied = nicht signifikant = (Zahl)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER TAGES- UND NACHTAUSSCHIEDUNG.

In der Literatur liegen nur wenige Angaben über die Ausscheidung von Kreatin, Kreatinin und Phosphaten am Tag im Vergleich zur Nacht vor. Wir haben unsere Ergebnisse dahingehend umgerechnet, daß wir die Ausscheidung zwischen 6 und 18 Uhr als Tagesportion und die zwischen 18 und 6 Uhr als Nachtportion berechneten.

a) Kreatin:

Tabelle 48: Kreatin-Gesamtmenge (in mg) der verschiedenen Altersgruppen in Tages- und Nachtportionen.

	A) Tag				B) Nacht			
Altersgruppe	AM	$\sigma \pm$	n	Diff.A:B	AM	$\sigma \pm$	n	
I) Neugeborene	3,07	3,07	28	(0,33)	2,88	2,88	28	
Differenz								
I:II		4,65 ^{xx}				(2,02) ^x		
II) Säuglinge								
1-5 Mo.	5,86	4,42	28	(1,09)	5,1	4,56	28	
Differenz								
II:III		2,84 ^x				5,65 ^{xx}		
III) Säuglinge								
7-10 Mo	8,43	6,84	30	(1,88)	10,41	7,68	30	
Differenz								
III:IV		11,05 ^{xx}				2,99 ^x		
IV) Kleinkinder								
16-22 Mo.	30,54	15,54	13	3,94 ^{xx}	16,5	15,81	13	

Erklärung:

Signifikanzprüfung s. Tabelle 47

AM = Mittelwert der Ausscheidung

σ = Streuung

n = Zahl der Einzelmessungen.

Der Blick auf die Tabelle läßt erkennen, daß alle Altersstufen außer den Säuglingen von 7-10 Monaten eine größere Tages- als Nachtausscheidung hatten, ohne

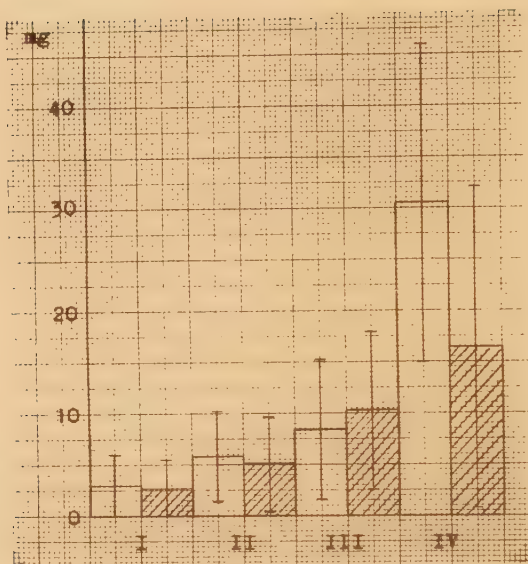


Abb.25: Kreatin-Gesamtmenge (in mg) der verschiedenen Altersgruppen in Tages- und Nachtportionen. Die hellen Säulen stellen die Tagesausscheidung dar, die schraffierten die Nachtausscheidung. Die Pfeile bedeuten die Streubereiche, die römischen Ziffern die Altersgruppen von Tabelle 48.

daß der Unterschied signifikant wäre. Lediglich bei der letzten Altersgruppe war der Unterschied zwischen Tages- und Nachtausscheidung sehr signifikant. Es ist denkbar, daß dies der Beginn eines signifikanten Unterschiedes zwischen Tages- und Nachtausscheidung bei den älteren Altersstufen darstellt. Da Kreatin und Kreatinin Endprodukte des Muskelstoffwechsels sind, werden sie bei größerer Muskeltätigkeit, also tagsüber, vermehrt ausgeschieden. Der Unterschied zwischen Tag

und Nacht wird um so größer sein, je differenzierter die 24 Stunden in Tag und Nacht oder anders ausgedrückt, in Tätigkeit und Schlaf eingeteilt sind, wie dies bei den älteren Altersstufen der Fall ist.

b) Kreatinin:

Tabelle 49: Kreatinin-Gesamtmenge (in mg) der verschiedenen Altersgruppen in Tages- und Nachtportionen.

Altersgruppe	A) Tag				B) Nacht			
	AM	$\bar{x} \pm$	n	Diff.A:B	AM	$\bar{x} \pm$	n	
I)Neugeborene	5,7	3,74	32	(0,5)	5,97	4,0	32	
Differenz I:II		7,06 ^{xx}				13,26 ^{xx}		
II)Säuglinge 1-5 Mo.	10,15	5,06	31	(1,24)	9,18	5,92	31	
Differenz II:III		3,7 ^{xx}				4,15 ^{xx}		
III)Säuglinge 7-10 Mo.	14,44	8,64	30	(0,11)	14,28	10,6	30	
Differenz III:IV		8,45 ^{xx}				2,93 ^x		
IV)Kleinkinder 16-22 Mo.	30,57	12,24	12	(2,5) ^x	21,66	18,27	12	

Erklärung: s.Tabelle 48.

Die Kreatininausscheidung zeigte besonders in den unteren drei Altersstufen ein gleichmäßiges Niveau bei Tag und Nacht. Lediglich bei der letzten Altersgruppe war ein "wahrscheinlich signifikanter" Unterschied zu bemerken, ohne daß man etwas Bindendes über den Verlauf bei den älteren Altersstufen aussagen könnte. Unsere Beobachtungen stimmten mit denen von SCHULTZ (72) überein, der ebenfalls bei seinen Untersuchungen eine im Gesamten etwas nied-

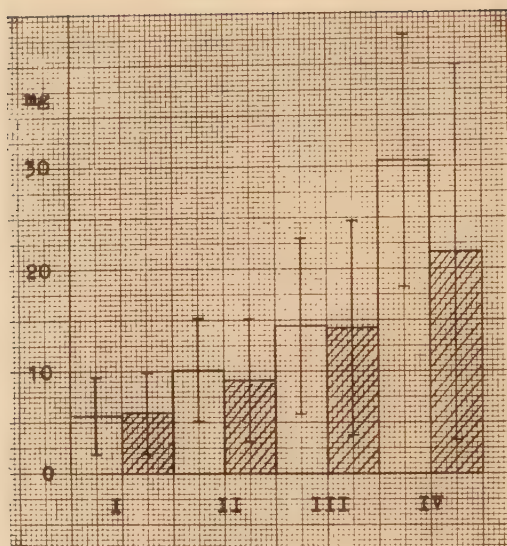


Abb.26: Kreatinin-Gesamtmenge (in mg) der verschiedenen Altersgruppen in Tages- und Nachtportionen. Die hellen Säulen stellen die Tagesausscheidung dar, die schraffierten die Nachtausscheidung. Die Pfeile bedeuten die Streubereiche, die römischen Ziffern die Altersgruppen von Tabelle 49.

rigere nächtliche Kreatininausscheidung sah. Wie bei der Kreatinausscheidung war auch bei der Kreatinin-ausscheidung zwischen den einzelnen Altersstufen signifikante und sehr signifikante Unterschiede bei unseren Untersuchungen zu bemerken.

c) Phosphat-Gesamtmenge:

Tabelle 50: Phosphat-Gesamtmenge (in mg) der verschiedenen Altersgruppen in Tages- und Nachtportionen.

	A) Tag				B) Nacht		
Altersgruppe	AM	G [±]	n	Diff.A:B	AM	G [±]	n
I)Neugeborene	46,0	40,0	33	(0,59)	49,6	43,1	33
Differenz							
I:II		10,0 ^{xx}				6,64 ^{xx}	
II)Säuglinge							
1-5 Mo.	136,6	73,4	25	(0,83)	124,4	97,4	25
Differenz							
II:III		5,01 ^{xx}				3,68 ^{xx}	
III)Säuglinge							
7-10 Mo.	83,2	61,2	29	(0,92)	73,8	73,8	29
Differenz							
III:IV		6,34 ^{xx}				3,5 ^{xx}	
IV)Kleinkd.							
16-22 Mo.	172,6	93,5	14	(1,59)	133,8	117,2	14

Erklärung: s.Tabelle 48.

Außer der Gruppe der Neugeborenen hatten die von uns untersuchten Altersstufen tagsüber eine etwas größere Ausscheidung als nachts, ohne daß der Unterschied signifikant zu Tage träte. Unsere Beobachtung steht damit im Gegensatz zu den Untersuchungen von SPECK (81), der eine vermehrte Nachtausscheidung beobachtet hatte.

Die Differenz zwischen den einzelnen Altersstufen war zwar "sehr signifikant", sowohl bei Tag wie bei Nacht, wir fanden jedoch nicht den erwarteten Anstieg der Gesamphosphatausscheidung bei zunehmendem Alter. Über die Beobachtung, daß die Säuglinge von 7-10 Monaten nicht die erwarteten Ergebnisse brachten, haben wir bereits an anderer Stelle berichtet.

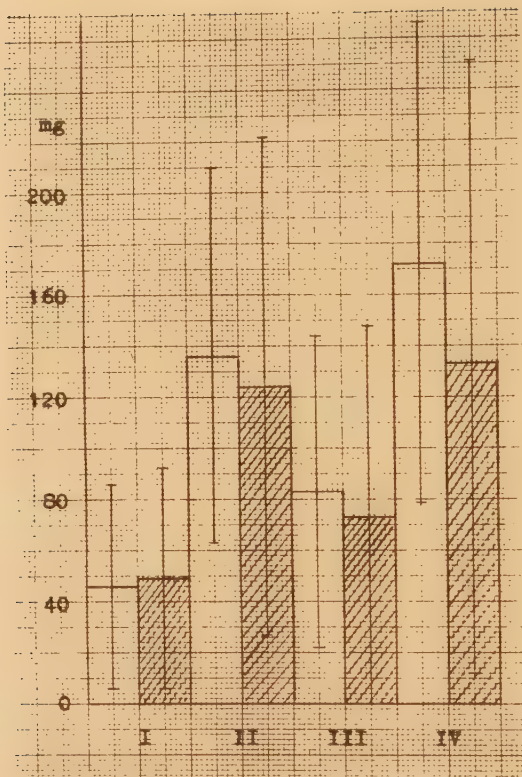


Abb. 27: Phosphat-Gesamtmenge (in mg) der verschiedenen Altersgruppen in Tages- und Nachtportionen. Die hellen Säulen stellen die Tagesausscheidung dar, die schraffierten die Nachtausscheidung. Die Pfeile bedeuten die Streubereiche, die römischen Ziffern die Altersgruppen von Tabelle 50.

d) Phosphat-Konzentration:

Tabelle 51: Phosphat-Konzentration (in mg/ccm Harn)
der verschiedenen Altersgruppen in Ta-
ges- und Nachtportionen.

Altersgruppe	A) Tag				B) Nacht			
	AM	$\bar{x} \pm$	n	Diff.A:B	AM	$\bar{x} \pm$	n	
I)Neugeborene	1,18	0,86	33	0,46	1,24	0,94	33	
Differenz								
I:II		(1,0)				9,36 ^{xx}		
II)Säuglinge								
1-5 Mo.	2,83	1,26	25	3,96 ^{xx}	4,44	3,22	25	
Differenz								
II:III		9,14 ^{xx}				8,65 ^{xx}		
III)Säuglinge								
7-10 Mo.	1,15	1,09	29	(1,08)	1,34	1,28	29	
Differenz								
III:IV		11,57 ^{xx}				4,25 ^{xx}		
IV)Kleinkinder								
16-22 Mo.	3,6	1,07	14	2,76 ^x	2,58	2,0	14	

Erklärung: s.Tabelle 48

Während die drei ersten Altersgruppen eine teils geringere, teils höhere nächtliche Konzentration aufwiesen, wandelte sich bei den Kleinkindern das Bild. Wenn wir unter Beziehung auf das früher Gesagte die Gruppe der 7-10 Monate alten Säuglinge ausklammern, so scheint der Unterschied zwischen der Konzentrationsarbeit der Niere signifikant gegenüber nachts zu sein. Allerdings reichen die von uns untersuchten Altersstufen nicht aus, um beweisende Angaben über das typische Bild der Konzentration überhaupt zu machen. Angaben darüber fehlen in der Literatur, so daß wir keine Vergleichsmöglichkeit haben.

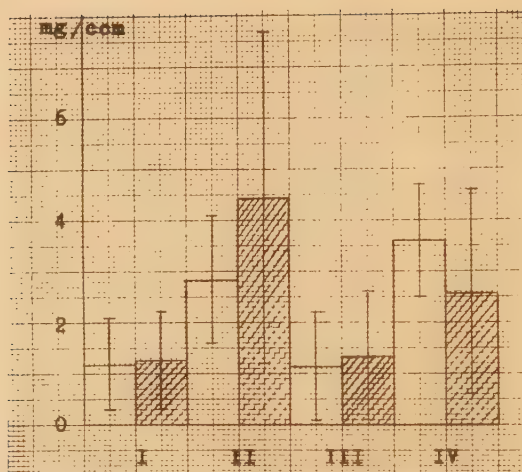


Abb.28: Phosphat-Konzentration (mg/ccm Harn) der verschiedenen Altersgruppen in Tages- und Nachtportionen. Die hellen Säulen stellen die Tageswerte dar, die schraffierten die Nachtwerte. Die Pfeile bedeuten die Streubereiche, die römischen Ziffern die Altersgruppen von Tabelle 51.

ZUSAMMENFASSUNG.

In dieser Arbeit werden zunächst die wesentlichsten Punkte des Kreatin-, Kreatinin- und Phosphatstoffwechsels beschrieben. Im Anschluß daran werden die wichtigsten Angaben in der Literatur über tagesperiodische Veränderungen in der Ausscheidung dieser Stoffe angeführt.

Nach einem Überblick über das eigene Untersuchungsgut und die Bestimmungsmethodik werden die eigenen Ergebnisse beschrieben und mit den Angaben aus der Literatur verglichen:

- a) Die Ergebnisse der Untersuchungen über die Ausscheidung von Kreatin, Kreatinin und Phosphaten (als Gesamtmenge und Konzentration) stimmen mit denen der Literatur überein. Während andere Untersuchungsreihen nur spezielle Altersstufen beobachteten, haben wir unsere Untersuchungen an Altersgruppen von Geburt bis zum Kleinkind unter gleichen Bedingungen und mit der gleichen Methodik durchgeführt.
- b) Während bei Kreatin, Kreatinin und Phosphatkonzentration keine tagesperiodischen Veränderungen beobachtet werden konnte, haben wir bei der Phosphat-Gesamtausscheidung die in der Literatur bekannte Ausscheidungsrythmik bei Erwachsenen auch bei unseren Altersgruppen finden können.
- c) Bei den Untersuchungen über Tages- und Nachtausscheidung wurden zwar Unterschiede beobachtet, die jedoch außer bei der Phosphatkonzentration nicht signifikant erschienen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

1. ASCHOFF J.
Der Tagesgang der Körpertemperatur beim Menschen.
Klin.Wschr. 33,545 (1955)
2. AMBERG S. And MORRILL W.P.
On the excretion of creatinine in the newborn
infant.
J.Biol.Chem. 3,311 (1907)
3. AYER I.L., SCHIESS W.A. and PITTS R.F.
zitiert nach THANNHAUSER
4. BENEKE F.W.
zitiert nach FISKE
5. BEUMER H.
Über kreatinspeichernde Faktoren beim Kinde.
Dtsch.Z.Verdgs.usw.Krkh. 5,161 (1941)
6. BLOCH K. und SCHOENHEIMER R.
zitiert nach BROCK
7. BÖNI A. und JUNG A.
Die Ausscheidung von Harnsäure, Kreatin, Kreatinin
und Chloriden bei der Therapie der primär chroni-
schen Polyarthrititis mit hohen Dosen von Testoste-
ronpropionat, Cortison und anderen Steroiden.
Schweiz.med.Wschr. 81,188 (1951)
8. BORSOOK H. and DUBUOFF I.
The hydrolysis of phosphocreatine and the origin
of urinary creatinine.
J.Biol.Chem. 168,493 (1947)
9. BORST J.G. and DE VRIES L.
The three types of "natural" diuresis.
The Lancet 1950/II, 1-6.
10. BOY et PARISSET
zitiert nach TERROINE, BONNET et MAUROT
11. BREITENBARTH B.
Studie über den Phosphorstoffwechsel bei der an-
geborenen Athyreose.
Z.Kinderhk. 62,52 (1940)
12. BROCK J.
Biologische Daten für den Kinderarzt.
Heidelberg:Springer 1954
13. CAMERER W.L.
Stoffwechsel und Ernährung im ersten Lebensjahr.
in:Pfaundler-Schlossman: Handbuch der Kinderheil-
kunde.
Leipzig: Vogel 1906
14. CAMPBELL J.A. and WEBSTER T.A.
Day and night urine during complete rest, labora-
tory routine, light muscular work and oxygen
administration.
Biochem.J. 16,106 (1921)
Effect of severe muscular work on composition of
the urine,
Biochem.J. 16,106 (1922)
Note of urinary tides and excretory rhythm.
Biochem.J. 16,507 (1922)

15. CATHERWOOD R. and STEARNS G.
Creatine and creatinine excretion in infancy.
J.biol.Chem. 119,201 (1937)
16. CHAUNTIN
zitiert nach FASOLD
17. CLARK L.C., THOMPSON H.L., BECK E. and JACOBSEN W.
Excretion of creatine and creatinine by children.
Amer.J.Dis.Child. 81,774 (1951)
18. COHEN, FRAZIER and GORDON
Metabolism of creatine and creatinine in pre-
mature and full term infants.
Amer.J.Dis. Child. 86,752 (1953)
19. DEARD H.H. und BARNES B.
in Handbuch der inneren Medizin von Bergmann-
Frey-Schwiegk.
4.Aufl.Bd.8, S.146
20. ECKSTEIN A. und PAFFRATH H.
Bewegungsstudien bei frühgeborenen und jungen
Säuglingen.
Z.Kinderhk. 46,595 (1928)
21. FANCONI G.
Zur Pathologie der Parathyreoidea und des Cal-
cium- und Phosphatstoffwechsels.
Dtsch.med.Wschr. 1953, 85.
22. FASOLD H.
Über den Kreatinstoffwechsel bei Pubertas praecox.
Z.Kinderhk. 51,527 (1928)
23. FASOLD H. und LOESCHKE A.
Über den Einfluß großer Kreatingaben auf die Aus-
scheidung der Phosphorsäure im Harn.
Z.Kinderhk. 52,358 (1932)
24. FISKE C.H.
Inorganic phosphate and acid excretion in the
postabsorptive period.
J.biol.Chem. 49,171 (1921)
25. FOLIN O.
Laws governing the chemical composition of urine.
Am.J.Physiol. 13,66 (1905)
26. FOLIN O. and DENIS
zitiert nach BROCK
27. FREEMAN S. and Chang T.S.
zitiert nach THANNHAUSER
28. FREUDENBERG E.
Die biologische Bedeutung der Phosphatester der
Blutkörperchen.
Klin.Wschr. 1935 II, 1530
29. GAMBLE J.L. and GOLDSCHMIDT S.
Study of creatinuria to acidosis.
J.Biol.Chem. 40,199 (1919)
Relation of protein intake to urinary creatine.
J.Biol.Chem. 40,215 (1919)

30. GARDNER L.J.
Etiologic factors in tetany of newly born infants.
Pediatrics 5,228 (1950)
31. GENTILI A.
L'influenza degli ormoni sessuali sul ricambio
dei corpi creatinici nell'infanzia.
Riv.clin.pediatr. 40,480 (1942)
32. GIERSE A.
zitiert nach ASCHOFF
33. GRÜTZMANN G.F.
De pulsuum in hominibus sanis secundum varias dies
partes variis mutationibus.
Dissertation Halle 1831
34. HARDING und GAEBLER
in Koecher: *Klinische Diagnostik für den Kinderarzt.*
Stuttgart: F.Enke 1955
35. v.HAXTHAUSEN
zitiert nach FISKE
36. HENNING N.
in Bohnenkamp u.a.: *Lehrbuch der speziellen patho-
logischen Physiologie.*
Jena: Fischer 1951
37. HEVESY G., HAHN L. and REBBE O.
Excretion of phosphorus.
Biol.Medd.danske Vidensk.Selsk. 14 Nr.3,1 (1939)
38. HORVATH S. and DILL D.
The conversion of creatinine into creatine in
normal urine.
J.Labor.a.clin.Med. 26,1673 (1943)
39. HOTTINGER A.
Untersuchungen über den Ablauf der spezifisch-
dynamischen Wirkung von Glykokoll mit und ohne
Beeinflussung von Vitamin E.
Schweiz.med.Wschr. 1941,1276
40. JORDE W.O.
Beitrag zum Kreatinstoffwechsel.
Klin.Wschr. 1950,533,634
41. JORES A.
Die Urineinschränkung in der Nacht.
Dtsch.Arch.klin.Med. 175,244 (1933)
Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhyth-
mik des Menschen.
Erg.inn.Med. 48,574 (1935)
42. KEPLER E.J. and BOOTHBY W.M.
zitiert nach CLARK u.a.
43. KLEINSCHMIDT H.
Untersuchungen über den Kreatin- und Kreatinin-
stoffwechsel bei gesunden und muskelkranken
Kindern.
Mschr.Kinderhk. 62,56 (1934)
Mschr.Kinderhk. 64,1 (1935)

44. LAMBERT P.P., van KESSEL E. et LEPLAT C.
Etude sur l'élimination des phosphates inorganiques
chez l'homme.
Acta med.Scand. 128,386 (1947)
45. LUBELL D.
The spontaneous diurnal variation of urinary
phosphate excretion and its relation to the para-
thyroid hormone test (=Ellsworth-Howard-Test).
Helv.paed.acta 12,179 (1957)
46. MAGEE M.C.
Excretion of creatine and creatinine. Hourly excre-
tion in normal children and in children with pro-
gressive muscular dystrophie.
Amer.J.Dis.Child. 43,322 (1932)
47. MARPLES E.
Creatinuria in infancy and in childhood: creatinuria
of premature infants.
Amer.J.Dis.Child. 64,996 (1942)
48. MARPLES E. and LEWINE S.Z.
Creatinuria of infancy and childhood.
Amer.J.Dis.Child. 51,30 (1936)
49. MC CANCE R.A.
Die Nierenfunktion in den ersten Lebenstagen.
Schweiz.med.Wschr. 1950, 726
50. MC CANCE R.A. and YOUNG
The secretion of urine by newborn infants.
J.Physiol. 99,265 (1941)
51. MC CRORY, FORMAN, MC NAMARA and BARNETT
Renal excretion of inorganic phosphate in newborn
infants.
J.clin.Invest. 31,357 (1952)
J.clin.Invest. 27,691 (1948)
52. MC KELLIPS G.M., de YOUNG J. and BLOOR W.
The distribution of phosphoric acid in the blood
of normal infants.
J.Biol.Chem. 47,53 (1921)
53. MENNE F.
Über den Kreatin- und Kaliumhaushalt des querge-
streiften Muskels nach Denervierung.
Z.exper.Med. 19,6 (1952)
54. MENNE F. und BECKMANN
Kreatinstoffwechsel bei Kindern mit Dystrophia
musc.progressiva Erb.
Klin.Wschr. 1955,556
55. MILHORAT A.T.
Creatine and creatinine metabolisme and diseases
of the neuro-muscular system.
Res.Publ.Assoc.Nerv.Ment.Dis. 32,400 (1953)
56. MILLS J. and STANBURY S.
zitirt nach LUBELL
57. MORGAREIDGE C. and MANLY
zitirt nach BROCK

58. MOSLER F.
zitiert nach FISKE
59. NEUWIRTH J.
zitiert nach MAGEE
60. OHM W.
Untersuchungen über die Kreatinkörperausscheidung
im Kindesalter.
Dissertation Münster und Heidelberg. 1934.
61. OLLAYES R.W. and WINKLER A.W.
zitiert nach LUBELL
62. PAFFRATH H. und OHM W.
Zur Frage der Kreatinurie bei Frühgeborenen.
Z.Kinderhk. 54,377 (1933)
63. PALLADIN A. und SSAWRON E.
Beitrag zur Frage der kindlichen Kreatinurie und
ihre Abhängigkeit von der Schilddrüse.
Biochem.Zeitschr. 191,H.1-3,1 (1927)
64. PETERS I. and van SLYKE D.
zitiert nach BROCK
65. QUINCKE H.
Über den Einfluß des Schlafes auf die Harnabsonderung.
Arch.exp.Path.Pharm. 7,115 (1877)
66. READ B.E.
zitiert nach CLARK u.a.
67. ROESKE G.
Über den Verlauf der Phosphorsäureausscheidung
beim Menschen.
Dissertation Greifswald 1897
68. ROSE W.C.
Excretion of creatine in infancy and childhood.
J.Biol.Chem. 10,265 (1911/12)
69. ROUGICHITCH O.S.
The day and night creatinine and creatine in the
urine of infants.
Arch.Dis.Childh. 1,289 (1926)
Arch.Dis.Childh. 1,348 (1926)
70. SCHARFF
zitiert nach BROCK
71. SCHRIEVER K.,BAMANN E. und TOUSSAINT R.
Neue Erkenntnisse über Phosphormolybdänblau-Kom-
plexe und ihre Bedeutung für die photometrische
Phosphatbestimmung.
Dtsch.Apoth.Z. 97.Jg., 40,889
72. SCHULTZ W.
Der Verlauf der Kreatininausscheidung im Harn
des Menschen mit besonderer Berücksichtigung
des Einflusses der Muskelarbeit.
Pflügers Arch.f.d.ges.Physiol. 186,126 (1921)
73. SCHWENK A., SCHWENK E. und KÜNNECKE U.
Untersuchungen über die Kreatinin- und Kreatin-
ausscheidung im Urin bei Mädchen im Reifealter.
Z.Kinderhk. 72,293 (1953)

74. SEDGWICK J.P.
Creatinine and creatine metabolism in children.
J.A.M.A. 55,1178 (1910)
75. SEDGWICK J.P. and ZIEGLER M.R.
The nitrogenous and sugar content of the blood
of the newborn.
Amer.J.Dis.Child. 19,429 (1920)
76. SERENI F.
Attuali vedute sulla funzionalità renale della
prima infanzia.
Clin.pediatr. 37,590 (1955)
77. SHAFFER P.
The excretion of creatinine and creatine in
health and disease.
Amer.J.Physiol. 23,1 (1908/09)
78. SHOJI T.
Untersuchungen des anorganischen Stoffwechsels im
Lebensstadium des Neugeborenen:
I.Über die Mengenveränderungen der Mineralstoffe
im Harn.
II.Über die vom Standpunkt des Säuren-Basen-Gleich-
gewichts untersuchten Mengenveränderungen von
Mineralstoffen, Ammon und Kreatin im Harn des
Neugeborenen und die Veränderungen ihres Blut-
bilds.
J.med.Assoc.Formosa 35,367 und 393 (Dtsch.Zusammenfass.)
79. SMITH C.A.
The Physiology of the newborn infant.
Springfield/Ill.:Thomas 1946
80. SONTAG L.W.,MUNSON P. and HUFF E.
Effects on fetus of hypervitaminosis D and calcium
and phosphorus deficiency during pregnancy.
Amer.J.Dis.Child. 51,302 (1936)
81. SPECK
Untersuchungen über die Beziehungen geistiger
Tätigkeit zum Stoffwechsel.
Arch.f.exp.Path. 15,81 (1882)
82. STARLINGER H.
Die tageszeitlichen Schwankungen in der Elektrolyt-
und 17-21-Dihydroxy-20-Ketosteroid-Ausscheidung im
Harn und ihre Änderungen durch verschiedene Ar-
beits- und Klimabedingungen.
Int.Z.angew.Physiol.einschl.Arbeitsphysiol.17,341
(1958)
83. STEARNS G.
Mineral metabolism of normal infants.
Physiol.Rev. 19,415 (1939)
84. STEARNS G. and WARWEG E.
Studies of phosphorus of blood;partition of phos-
phorus in whole blood and serum, serum calcium,
and plasma phosphatase from birth to maturity.
J.Biol.Chem. 102,749 (1933)

85. TALBOT N.
Basal energy metabolism and creatine in the urine.
I.Observations on children.
Amer.J.Dis.Child. 52,16 (1936)
86. TERROINE E.F.
zitiert nach BROCK
87. TERROINE E., BONNET R. et MAUROT G.
Les causes de la créatinurie.
Arch.internat.Physiol. 42,381 (1936)
88. THANNHAUSER S.J.
Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechsel-
krankheiten.
Stuttgart:Gg.Thieme 1957
89. TIERNEY A.A. and PETERS J.P.
zitiert nach SCHWENK u.a.
90. WANG E.
Clinical and Experimental Investigation on the
Creatine Metabolism.
Helsingfors:Mercators Tryckeri 1939
91. WEBER H.
Beziehungen zwischen Phosphat- und Säureausschei-
dung im Urin.
Helvet.paediatr.acta,Ser.C, 10,97 (1955)
92. WINTER A.
zitiert nach FISKE
93. WOLF C. und ÖSTERBERG E.
zitiert nach SMITH
94. WRIGHT S.
Applied Physiology
New York:Oxford University Press, 7.Ed. (1940)
95. ZIERLER K., FOLK B., MAGHADERY J. and LILIENTHAL J.jr.
zitiert nach SCHWENK u.a.

NACHWORT.

Für die Überlassung des Themas und für viele wertvolle Anregungen zur Gestaltung dieser Arbeit bin ich Herrn Privatdozent Dr.med.Th.HELLBRÜGGE zu großem Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr.med.Dr.phil.J.RUTENFRANZ für seine Anleitung zur statistischen Auswertung meiner Ergebnisse und Herrn Dr.med.K.STEHR für seine Mitarbeit bei meinen Untersuchungen.

Zum Schluß möchte ich dem Direktor der Universitäts-Kinderpoliklinik in München, Herrn Professor Dr.med.G.WEBER für die Übernahme des Coreferates dieser Arbeit danken.

LEBENS LAUF.

Am 18. März 1933 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr.med.Alois Kathan und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Maier in Tuttlingen (Württemberg) geboren. Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Volksschule und von 1943 bis 1953 die Oberschule für Jungen in Tuttlingen, wo ich im Frühjahr 1953 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1953 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität München, wo ich im Juli 1955 das Physikum bestand. Während der klinischen Semester studierte ich an den Universitäten Wien und München, wo ich am 10. Dezember 1958 die ärztliche Prüfung ablegte.

Seither arbeitete ich als Medizinalassistent an der Universitätskinderpoliklinik München, der orthopädischen Universitätspoliklinik München, am Städtischen Chirurgischen Krankenhaus München-Nord und seit dem 1.Januar 1960 an der Privatklinik Dr.H.Müller, München-Thalkirchen.

